

О.А. Громова  
И.Ю. Торшин



# МИКРОНУТРИЕНТЫ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

---

**РУКОВОДСТВО**

---



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2019

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Список сокращений и условных обозначений</b> .....	11
<b>Введение</b> .....	13
Список литературы .....	20
<b>ЧАСТЬ I. РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН</b> .....	21
<b>Глава 1. Циклическая микронутриентная терапия расстройств менструального цикла</b> .....	21
1.1. Менструальный цикл, гормоны и микронутриенты .....	22
1.2. Об основах физиологии менструального цикла .....	26
1.3. Гонадотропинвысвобождающий гормон и микронутриенты .....	26
1.4. Фолликулостимулирующий гормон и микронутриенты .....	28
1.5. Лютеинизирующий гормон и микронутриенты .....	29
1.6. Эстрогены и микронутриенты .....	31
1.7. Прогестерон и микронутриенты .....	34
1.8. О хронобиологии менструального цикла и его подстройке микронутриентами .....	36
1.9. Медь и механизмы секреции гонадотропинвысвобождающего гормона .....	38
1.10. Гормональная регуляция и фундаментальные предпосылки для циклической катионной терапии .....	40
1.11. Взаимодействия уровней витаминов и минералов .....	43
1.12. Гормональная регуляция и предпосылки для циклической витаминной терапии .....	44
1.13. Клиническая апробация: становление менархе .....	49
1.14. О комплексной терапии задержки менархе .....	50
Список литературы .....	51
<b>Глава 2. Противовирусные эффекты витамина D как основа профилактики и терапии папилломавирусной инфекции и опухолевых заболеваний шейки матки</b> .....	57
2.1. Папилломавирусная инфекция .....	58
2.2. О молекулярных механизмах противовирусного действия витамина D .....	59
2.3. Действие витамина D против вирусного гепатита .....	60
2.4. Действие витамина D против других вирусов .....	61
2.5. Действие витамина D против вируса папилломы .....	62
2.6. Витамин D как нутриентная основа профилактики и терапии опухолевых заболеваний шейки матки .....	64
Список литературы .....	68
<b>Глава 3. Витамин D и эстрогензависимые опухоли</b> .....	71
3.1. Эстрогены и факторы риска опухолей .....	72
3.2. Витамин D и противоопухолевая защита организма .....	73
3.3. Молекулярные механизмы противоопухолевых эффектов витамина D в случае эстрогензависимых опухолей .....	75
3.4. Клинические исследования взаимосвязи недостаточности витамина D и риска эстрогензависимых опухолей: рак молочной железы .....	80
3.5. Клинические исследования взаимосвязи недостаточности витамина D и риска эстрогензависимых опухолей: рак толстой кишки .....	83
Список литературы .....	85
<b>Глава 4. Роли витамина D в профилактике и лечении женского бесплодия</b> .....	87
4.1. Патофизиология бесплодия и гомеостаз витамина D .....	88
4.2. Витамин D и менструальный цикл .....	90
4.3. Витамин D и функции яичников .....	91
4.4. Роль витамина D в поддержке эндометрия .....	92
4.5. Витамин D и эффективность экстракорпорального оплодотворения: клинические исследования .....	93

4.6. Дефицит витамина D как патогенетический фактор синдрома поликистозных яичников .....	94
Список литературы .....	97
<b>Глава 5. Миоинозитол в репродуктологии .....</b>	<b>99</b>
5.1. Биоинформационный и метаболомный анализ эффектов миоинозитола .....	102
5.2. Миоинозитол, синдром поликистозных яичников и преодоление инсулинорезистентности .....	104
5.3. Миоинозитол необходим для физиологического функционирования яичников и созревания ооцитов .....	108
5.4. Использование миоинозитола в программах подготовки к экстракорпоральному оплодотворению .....	112
5.5. Об определении уровней миоинозитола в крови .....	114
Список литературы .....	115
<b>ЧАСТЬ II. РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ МУЖЧИН .....</b>	<b>117</b>
<b>Глава 6. Микронутриенты для поддержки предстательной железы .....</b>	<b>117</b>
6.1. О патофизиологии гиперплазии предстательной железы .....	118
6.2. Патофизиологические механизмы доброкачественной гиперплазии предстательной железы: повышение уровня тестостерона и гиперплазия .....	119
6.3. Патофизиологические механизмы доброкачественной гиперплазии предстательной железы: хроническое воспаление .....	120
6.4. Патофизиологические механизмы доброкачественной гиперплазии предстательной железы: глюкозотолерантность и инсулинорезистентность .....	122
6.5. Диагностические критерии эффективности профилактики и терапии заболеваний предстательной железы .....	123
6.6. Стандартные подходы к диагностике и терапии заболеваний предстательной железы .....	125
6.7. Нутрициологический подход к доброкачественной гиперплазии предстательной железы: микронутриенты в профилактике и лечении заболеваний предстательной железы .....	128
6.8. Природные экстракты в терапии заболеваний предстательной железы .....	131
6.9. Эректильная дисфункция и микронутриенты .....	132
6.10. Растительные экстракты в терапии эректильной дисфункции .....	134
Список литературы .....	135
<b>Глава 7. Миоинозитол как фактор мужского здоровья .....</b>	<b>141</b>
7.1. Миоинозитол в контексте микронутриентной поддержки мужского здоровья .....	142
7.2. Производные миоинозитола и сперматогенез .....	143
7.3. Миоинозитол в профилактике гиперинсулинемии, диабета и его осложнений .....	145
7.4. Миоинозитол и андрогены .....	147
7.5. Миоинозитол и сердечно-сосудистая система .....	148
7.6. Защитные свойства производных миоинозитола против рака предстательной железы .....	148
7.7. Воздействия миоинозитола на структуру и фертильность сперматоцитов .....	151
7.8. Миоинозитол и процесс оплодотворения ооцитов .....	152
7.9. Миоинозитолзависимая фосфолипаза-C-дзета как основной белок, регулирующий капацитацию и акросомную реакцию сперматозоидов в процессе оплодотворения .....	153
7.10. Другие механизмы участия миоинозитола в капацитации сперматоцитов .....	156
7.11. Участие миоинозитола в формировании гликозил-инозитоловых «якорей» белков .....	156
7.12. Миоинозитол и подвижность сперматоцитов .....	158
Список литературы .....	161

<b>Глава 8. Витамин D и репродуктивное здоровье мужчин</b> .....	165
8.1. Витамин D и репродуктивная система .....	166
8.2. Клинико-эпидемиологические исследования взаимосвязи дефицита витамина D и нарушений репродуктивной функции у мужчин .....	166
8.3. Результаты молекулярно-биологических исследований, указывающие на важность метаболизма витамина D для поддержания репродуктивной функции .....	168
8.4. Экспериментальные исследования влияния дефицита витамина D на репродуктивную функцию .....	170
8.5. Экспериментальные исследования влияния препаратов витамина D на репродуктивную функцию .....	172
8.6. О клинических исследованиях эффектов компенсации дефицита витамина D .....	175
Список литературы .....	176
<b>Глава 9. О ролях микронутриентов в прегравидарной подготовке пары</b> .....	179
9.1. Аргинин .....	181
9.2. Фолиевая кислота .....	183
9.3. Витамин B <sub>6</sub> (пиридоксин) .....	184
9.4. Витамин C (аскорбиновая кислота) .....	184
9.5. Витамин E (токоферол) .....	185
9.6. Цинк .....	185
9.7. Селен .....	186
9.8. Ликопин .....	186
9.9. Кофермент Q10 .....	187
Список литературы .....	188
<b>ЧАСТЬ III. СОМАТИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН</b> .....	191
<b>Глава 10. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье</b> .....	191
10.1. Обеспеченность витаминами, соматические и репродуктивные патологии у женщин 20–45 лет .....	192
10.2. Метрический анализ данных по взаимосвязям между показателями микронутриентной обеспеченности и состоянием здоровья женщин более раннего (18–34 года) и более позднего (35–45 лет) репродуктивного возраста ...	205
10.3. Взаимосвязи биохимических показателей микронутриентной обеспеченности с патологиями и другими показателями здоровья женщин 35–45 лет .....	211
10.4. Взаимосвязи патологий с показателями суточного потребления различных микронутриентов у женщин 35–45 лет .....	213
Список литературы .....	219
<b>Глава 11. Недостаточность магния как патофизиологическое ядро «болезней цивилизации»</b> .....	221
11.1. Комплексный анализ массива негативных воздействий дефицита магния .....	227
11.2. Недостаточность магния и коморбидные состояния .....	230
11.3. Дефицит магния и гиперкоагуляционные состояния: интеллектуальный анализ данных выборки пациентов 18–50 лет .....	237
11.4. Факторы риска гиперкоагуляции (кластер I) .....	240
11.5. Состояния, коморбидные дефициту магния (кластер II) .....	245
11.6. Ассоциации оценки суточного потребления магния с патологическими состояниями .....	249
11.7. О нормативах для диагностики дефицита магния в различных биосубстратах: плазме, сыворотке, цельной крови, эритроцитах, спинномозговой жидкости, слюне, моче, желчи, волосах, ногтях .....	250
11.8. О физиологических и молекулярных механизмах регуляции уровней магния в биосубстратах .....	252
11.9. Уровни магния в сыворотке крови .....	253
11.10. Уровни магния в плазме крови и в эритроцитах .....	254
11.11. Уровни магния в других форменных элементах крови .....	255

11.12. Уровни магния в слюне .....	256
11.13. Уровни магния в волосах .....	257
11.14. Уровни магния в моче .....	258
Список литературы .....	260
<b>Глава 12. Обеспеченность витамином D, избыточная масса тела, инсулинорезистентность .....</b>	<b>263</b>
12.1. Микронутриенты, ожирение и сахарный диабет .....	264
12.2. Дефицит витамина D и патофизиология сахарного диабета .....	265
12.3. Фундаментальные исследования и молекулярные механизмы воздействия витамина D на физиологию человека .....	266
12.4. Эпидемиологические исследования связи дефицита витамина D и сахарного диабета .....	268
12.5. Результаты метаанализов эпидемиологических исследований .....	270
12.6. О соответствии между результатами доказательной и фундаментальной медицины .....	272
12.7. Витамин D, сахарный диабет и коморбидные патологии .....	273
12.8. Клинические исследования препаратов витамина D для профилактики и лечения сахарного диабета .....	274
12.9. О дозировке витамина D для профилактики и терапии ожирения, глюкозотолерантности, сахарного диабета .....	275
Список литературы .....	279
<b>Глава 13. Гепатопротекторные свойства витаминов и репродуктивное здоровье. Систематический анализ .....</b>	<b>283</b>
13.1. Печень и микронутриенты в контексте массовых коммуникаций .....	284
13.2. Витамин А .....	286
13.3. Витамин С .....	287
13.4. Витамин D .....	289
13.5. Витамин E .....	290
13.6. Витамин B <sub>1</sub> (тиамин) .....	290
13.7. Витамин PP (ниацин, витамин B <sub>3</sub> ) .....	291
13.8. Витамин B <sub>6</sub> .....	291
13.9. Фолаты .....	293
13.10. Витамин B <sub>12</sub> .....	293
Список литературы .....	297
<b>Глава 14. Цинк и витамин С в терапии и профилактике острых респираторных заболеваний .....</b>	<b>301</b>
14.1. О полипрагмазии и противовирусном иммунитете .....	302
14.2. Молекулярные механизмы действия цинка на иммунитет .....	303
14.3. Результаты клинических исследований препаратов цинка в терапии и профилактике острых респираторных заболеваний .....	307
14.4. Молекулярные механизмы действия витамина С на иммунитет .....	310
14.5. Результаты клинических исследований витамина С в терапии и профилактике острых респираторных заболеваний .....	312
14.6. О сочетанном применении цинка и витамина С в терапии и профилактике острых респираторных заболеваний .....	312
14.7. Заключение .....	313
Список литературы .....	314
<b>Глава 15. Витамин D как фактор неспецифической защиты от вирусных и бактериальных инфекций .....</b>	<b>317</b>
15.1. Витамин D и иммуномодуляция .....	318
15.2. Основные иммуномодулирующие эффекты витамина D .....	318
15.3. Противотуберкулезные эффекты витамина D: фундаментальные исследования .....	320

15.4. Противотуберкулезные эффекты витамина D: клинические исследования .....	323
15.5. Витамин D и вирусный гепатит .....	326
15.6. Другие антиинфекционные эффекты витамина D .....	327
Список литературы .....	329
<b>Глава 16. Систематический анализ применения витаминов в рамках многопрофильного стационара .....</b>	<b>331</b>
16.1. Микронутриентные дефициты и госпитализация .....	332
16.2. Витамин D .....	337
16.3. Витамины группы B .....	339
16.4. Витамин E .....	341
16.5. Витамин C .....	341
Список литературы .....	343
<b>Глава 17. Противоопухолевые эффекты витаминов как осязаемая реальность доказательной медицины .....</b>	<b>345</b>
17.1. Терапия опухолевых заболеваний и витаминно-минеральные комплексы .....	346
17.2. Витамин A .....	347
17.3. Рибофлавин .....	347
17.4. Витамин B <sub>6</sub> .....	348
17.5. Витамин B <sub>12</sub> .....	351
17.6. Витамин C .....	355
17.7. Витамин E .....	356
17.8. Витамин D .....	357
17.9. Об использовании витаминно-минеральных комплексов в терапии/ профилактике опухолевых заболеваний .....	359
Список литературы .....	362
<b>ЧАСТЬ IV. МИКРОНУТРИЕНТЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ .....</b>	<b>365</b>
<b>Глава 18. О доказательной медицине применения витаминно-минеральных комплексов во время беременности*</b> .....	<b>365</b>
18.1. О терминологии доказательных исследований и мультипараметрическом анализе* .....	365
18.2. Читаем исследование E. Nohr об использовании витаминно-минеральных комплексов у беременных* .....	365
18.3. О раскрытии «скрытых» спутывающих переменных исследования E. Nohr об использовании витаминно-минеральных комплексов у беременных* .....	365
18.4. Заключение* .....	365
Список литературы* .....	365
<b>Глава 19. Взаимосвязи дефицитов витаминов и врожденных пороков развития плода .....</b>	<b>367</b>
19.1. Результаты анализа взаимосвязи обеспеченности микронутриентами и риска пороков развития плода .....	369
19.2. Витамины и микроэлементы, связанные с метаболизмом фолатов .....	370
19.3. Другие витамины группы B (энергетический метаболизм) .....	373
19.4. Жирорастворимые витамины .....	375
19.5. О важных практических аспектах использования различных витаминно- минеральных препаратов для профилактики пороков развития плода: данные доказательной медицины .....	376
19.6. Использование витаминно-минеральных препаратов во время беременности: опыт разных стран .....	378
Список литературы .....	380

\* Материал опубликован в электронной версии руководства, код доступа к которой указан на первом форзаце книги.

<b>Глава 20. Витамины и микроэлементы в профилактике «малых» пороков развития</b> .....	385
20.1. Микронутриенты и «малые» пороки развития .....	386
20.2. Витамин А (ретинол) .....	387
20.3. Витамин Е (токоферол) .....	389
20.4. Витамин D .....	390
20.5. Витамин С (аскорбиновая кислота) .....	391
20.6. Витамин В <sub>1</sub> (тиамин) .....	392
20.7. Витамин В <sub>2</sub> (рибофлавин) .....	392
20.8. Витамин РР (ниацин, витамин В <sub>3</sub> , никотиновая кислота, никотинамид) .....	393
20.9. Витамин В <sub>6</sub> (пиридоксин) .....	394
20.10. Фолаты (витамин В <sub>9</sub> ) .....	395
20.11. Витамин В <sub>12</sub> .....	395
20.12. Цинк .....	396
20.13. Цинк и убиквитинзависимая деградация белков .....	399
Список литературы .....	401
<b>Глава 21. Фолатзависимые пороки развития</b> .....	405
21.1. Фолаты — эссенциальные микронутриенты .....	406
21.2. Эпидемиологические исследования фолатного дефицита .....	410
21.3. О диагностике обеспеченности фолатами .....	415
21.4. О последствиях дефицита фолатов .....	417
21.5. Анемия при дефиците фолатов .....	417
21.6. Дефицит фолатов у беременных .....	418
21.7. Дефицит фолатов у плода .....	419
21.8. Возраст, дефицит фолатов и риск синдрома Дауна .....	421
21.9. О причинах дефицита фолатов .....	422
21.10. Молекулярная фармакология и биохимия фолатов .....	428
21.11. Избыток фолиевой кислоты: экспериментальные и клинические исследования .....	434
21.12. Дифференцированный подход к назначению препаратов фолиевой кислоты ...	435
21.13. Динамика стабилизации уровней фолатов в плазме крови и в эритроцитах при различных дозах фолиевой кислоты .....	438
21.14. О комплаентности приема препаратов фолиевой кислоты .....	441
21.15. Эффективность защиты от гипергомоцистеинемии .....	441
21.16. Воздействие на другие физиологические эффекты фолатов: холин, бетаин .....	445
21.17. Дозировка фолатов и соматическое здоровье женщины .....	446
21.18. Фортификация продуктов фолиевой кислотой — мифы и реальность .....	446
Список литературы .....	448
<b>Глава 22. Фолатрезистентные пороки развития и миоинозитол</b> .....	455
22.1. Пороки развития, связанные с инсулинорезистентностью и гипергликемией ...	461
22.2. Взаимосвязь риска дефектов нервной трубки и дефицитов миоинозитола, фолатов и других микронутриентов: экспериментальные исследования .....	463
22.3. Молекулярно-биологические исследования взаимосвязи дефектов нервной трубки и дефицита активности определенных миоинозитолзависимых белков ...	465
22.4. Нейропротекторное действие миоинозитола на клеточной модели глутаматного стресса как основа профилактики нарушений внутриутробного развития головного мозга .....	473
22.5. Результаты клинических исследований дефицита миоинозитола и коррекции его дефицита с целью профилактики врожденных пороков развития .....	478
Список литературы .....	480
<b>Глава 23. Магний, дисплазия соединительной ткани и пороки развития</b> .....	483
23.1. Гипомагниемия плода и магниевые белки плаценты .....	485
23.2. Глюкозотолерантность, метаболический синдром и гестационный диабет .....	492

23.3. Преэклампсия, эклампсия и терапия магния сульфатом .....	492
23.4. Недостаточность магния и риск пороков развития плода .....	493
23.5. Гипермагниемия у беременных .....	497
23.6. Метаанализ эффективности и безопасности применения препаратов Магне В <sub>6</sub> * в акушерской практике .....	498
23.7. Метаанализ эффективности применения органических солей магния у беременных с высоким риском кардиологических патологий .....	507
Список литературы .....	513
<b>Глава 24. О профилактике железодефицитной анемии у беременных .....</b>	<b>517</b>
24.1. О микронутриентных синергистах железа .....	518
24.2. О диагностике железодефицитной анемии у беременных .....	519
24.3. О молекулярной патофизиологии железодефицитной анемии у беременных ...	520
24.4. Взаимосвязь различных микронутриентов и железодефицитной анемии, синергисты железа .....	524
24.5. Наблюдаемые в клинической практике эффекты воздействия различных микронутриентов на патофизиологию железодефицитной анемии .....	527
24.6. Доказательная база по профилактическому приему многокомпонентных витамино-минеральных комплексов, содержащих железо, фолиевую кислоту и другие микронутриенты .....	530
24.7. О профилактике дефицита железа и анемии у беременных посредством приема солей железа .....	533
24.8. О терапии железодефицитной анемии посредством приема железа протеин сукцинилата .....	538
24.9. Профилактика железодефицитной анемии посредством приема железа фумарата .....	540
24.10. Результаты метаанализа клинических исследований железа фумарата .....	541
24.11. Интеллектуальный анализ данных по течению и исходу беременности: роли различных витаминно-минеральных комплексов с железом .....	547
Список литературы .....	554
<b>Глава 25. Роль микронутриентов в физиологических механизмах закрытия родничков и профилактики краниостеноза .....</b>	<b>559</b>
25.1. О патофизиологии краниостеноза .....	560
25.2. Генетические заболевания, связанные с формированием краниостеноза .....	562
25.3. Молекулярно-физиологические механизмы закрытия черепных швов и участие в них соответствующих микронутриентов .....	563
25.4. Фактор роста фибробластов-23 и фосфорно-кальциевый метаболизм .....	568
25.5. Витамины и краниостеноз: экспериментальные и клинические исследования ...	569
Список литературы .....	572
<b>Глава 26. Микронутриенты в профилактике макросомии .....</b>	<b>575</b>
26.1. Макросомия и ее прогнозирование .....	576
26.2. Макросомия и гестационный диабет .....	577
26.3. Макросомия новорожденных и ожирение у матери .....	579
26.4. Ятрогенные причины макросомии .....	579
26.5. Нутрициальные подходы к лечению и профилактике гестационного диабета и профилактике макросомии .....	580
Список литературы .....	586
<b>Глава 27. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, беременность и нервно-психическое развитие ребенка .....</b>	<b>589</b>
27.1. Разновидности полиненасыщенных жирных кислот и каскад арахидоновой кислоты .....	592
27.2. Эйкозаноиды, докозаноиды и процессы разрешения воспаления .....	596
27.3. Об обеспеченности россиянок репродуктивного возраста $\omega$ -3 полиненасыщенными жирными кислотами .....	599



27.4. О результатах клинических исследований $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот .....	602
27.5. Когнитивные способности и $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты .....	605
27.6. О целесообразности применения $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот при дисплазии соединительной ткани: клинические примеры .....	607
27.7. Об использовании $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот и их производных при аллергических состояниях во время беременности .....	613
27.8. Стандартизированные формы $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот в терапии и профилактике тромбофилий .....	618
27.9. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в нутрициальной поддержке беременности .....	621
27.10. О дозировании $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот при соматической патологии и во время беременности .....	627
Список литературы .....	629
<b>Глава 28. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты — опять репрессированы? О фармакологическом и клиническом невежестве адептов доказательной медицины в эпоху постгеномных исследований, искусственного интеллекта и анализа больших данных ...</b>	
28.1. Введение .....	635
28.2. Анализ текста введения к кокрановской публикации CD003177 .....	639
28.3. О публикационной активности авторов метаанализа и о предвзятости отношения к проблеме использования $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот .....	644
28.4. Об адекватности оценок однородности/неоднородности исследований, использованных в кокрановском метаанализе CD003177 .....	647
28.5. О пробелах в области фармакологии и химии, систематически встречающихся у адептов доказательности .....	649
28.6. Оценка клинической однородности/неоднородности исследований методами интеллектуального анализа данных — принципиальное условие получения адекватных результатов метаанализов .....	652
28.7. Выводы .....	662
Список литературы .....	663
<b>Заключение</b> .....	667
Список литературы .....	670
<b>Приложения*</b> .....	671
Приложение 1. Рекомендации по физиологическому потреблению витаминов для женщин* .....	671
Приложение 2. Рекомендуемая суточная потребность в минеральных веществах* .....	671
Приложение 3. Рубрикация болезней, связанных с нарушением обеспеченности пациентов витаминами, макро- и микроэлементами, в соответствии с Международной классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра* .....	671
Приложение 4. Референтные значения макро- и микроэлементов в различных биосубстратах* .....	671
Приложение 5. Элементспецифические и генетические факторы риска различных заболеваний у женщин репродуктивного возраста* .....	671

\* Материал опубликован в электронной версии руководства, код доступа к которой указан на первом форзаце книги.

## ЧАСТЬ III

# СОМАТИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

## Глава 10 ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ МИКРОНУТРИЕНТАМИ И ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ



- 10.1. Обеспеченность витаминами, соматические и репродуктивные патологии у женщин 20–45 лет
  - 10.2. Метрический анализ данных по взаимосвязям между показателями микронутриентной обеспеченности и состоянием здоровья женщин более раннего (18–34 года) и более позднего (35–45 лет) репродуктивного возраста
  - 10.3. Взаимосвязи биохимических показателей микронутриентной обеспеченности с патологиями и другими показателями здоровья женщин 35–45 лет
  - 10.4. Взаимосвязи патологий с показателями суточного потребления различных микронутриентов у женщин 35–45 лет
- Список литературы

*Состояние соматического здоровья и женщины, и мужчины в существенной мере определяет их репродуктивный потенциал. Именно поэтому состояние соматического здоровья супругов имеет непосредственное отношение к прекоцептуальной подготовке беременности. Обеспеченность витаминами и другими микронутриентами играет колоссальную роль для поддержания репродуктивного здоровья женщины. В данной главе мы представляем результаты двух крупномасштабных российских исследований, в которых были продемонстрированы комплексные взаимосвязи между обеспеченностью различными микронутриентами и соматическим здоровьем женщин репродуктивного возраста. В первом исследовании было показано преобладание микронутриентных дефицитов у большинства обследованных и ассоциации микронутриентных дефицитов с нарушениями липидного профиля крови, повышенным риском гипергомоцистеинемии, нарушениями барьерной функции кожи, эндометриозом, раковыми заболеваниями, ожирением и частыми ОРЗ. Во втором исследовании анализируются различия между подгруппами женщин более раннего и более позднего репродуктивного возраста и устанавливаются взаимосвязи между недостаточной обеспеченностью витаминами А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, С, К, β-каротином, кальцием, железом, цинком, селеном и патологиями, характеризующимися хроническим воспалением. Показано, что дотации микронутриентов в составе ВМК не только являются важным резервом профилактики перегруженных заболеваний, но и существенно снижают утомляемость, улучшая самогуствие пациенток.*

## **10.1. ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНАМИ, СОМАТИЧЕСКИЕ И РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН 20–45 ЛЕТ**

Результаты исследования потребления микронутриентов в когорте женщин репродуктивного возраста (20–45 лет, n=2141) из России и стран Западной Европы показали, что в таком, казалось бы, «обеспеченном» регионе, как Западная Европа, потребление определенных витаминов не всегда достигает даже минимально рекомендуемых суточных норм. Например, витамина В<sub>6</sub> потребляется в среднем 1,6 мг/сут (при норме 2 мг/сут), фолатов — 375 мкг/сут (с учетом витаминных препаратов с фолиевой кислотой) при норме 400 мкг/сут, а витамина Е — 6,2 мг/сут при норме 15 мг/сут. И в России, и в странах Западной Европы отмечено недостаточное потребление женщинами репродуктивного возраста магния, калия, кальция и железа. Более того, одновременно всеми рассмотренными эссенциальными микронутриентами было обеспечено менее 10% участниц из Западной Европы и менее 5% россиянок. Следует отметить, что диета обследованных характеризуется избыточным потреблением натрия (3,06 г/сут при норме 1,3 г/сут) и фосфора (1,9 г/сут при норме 0,8 г/сут). Сниженная обеспеченность такими витаминами, как В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, Е и другими, была достоверно ассоциирована с нарушениями липидного профиля крови, повышенным риском гипергомоцистеинемии, нарушениями барьерной функции кожи, эндометриозом, раковыми заболеваниями, ожирением и частыми ОРЗ. Полученные данные указывают на перспективные пути перенятия позитивного опыта западных стран по витаминно-минеральной поддержке женского здоровья и беременности на популяционном уровне. Результаты анализа также указывают на необходимость избегания выявленных деформаций питания.

Микронутриенты (витамины и минералы) — эссенциальные факторы питания, абсолютно необходимые для нормального протекания обмена веществ, роста и развития, защиты организма от вредных воздействий окружающей среды и обеспечения всех жизненных функций, включая воспроизводство *генофонда* (Спиричев В.Б., 2003, 2004; Нормы физиологических потребностей..., 2008). Формирование устойчивого менструального цикла, рост яйцеклетки, зачатие и вынашивание ребенка, равно как и эффективная первичная профилактика ВПР, крайне затруднены на фоне дефицита витаминов А, С, Е, фолатов и других витаминов группы В, магния, цинка, селена,  $\omega$ -3 ПНЖК и других микронутриентов. Принимая во внимание низкое нутритивное качество диеты большинства россиян, использование ВМК при подготовке и во время беременности представляется насущной необходимостью (Воронцов И.М., 1998; Рекомендуемые наборы продуктов, 2006; Стандарт медицинской помощи женщинам с нормальным течением беременности, 2006).

Несмотря на значительное количество научно-исследовательских публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям витаминов и микроэлементов, в среде врачей и пациентов распространены (а точнее, активно навязываются и распространяются) различные *мiskonцепции о витаминах*. Мiskonцепция — идея, заключающая в себе совершенно неадекватное, ошибочное понимание этиологии и диагностики заболевания. Следование такого рода идее практически всегда приводит к неэффективному лечению и наносит прямой вред женщинам репродуктивного возраста. Заметим, что мiskonцепции гораздо более активно распространяются именно в западных странах, где «борьба с микронутриентами» является частью неприглядной политики определенных фармацевтических транснациональных корпораций (Громова О.А. и др., 2011).

Одной из таких мiskonцепций является утверждение вроде «Витамины женщинам не нужны! Их достаточно в пище!». Вполне достойное своего происхождения — то есть бульварного листка — это утверждение является в корне неправильным. Представленные в настоящей работе результаты показывают, что в таком, казалось бы, «обеспеченном» регионе, как современная Западная Европа, далеко *не все* женщины обеспечены минимумом *всех* эссенциальных микронутриентов.

Представляемые в настоящей работе результаты основаны на анализе БДИМ (база данных Института микроэлементов) — базы данных разносторонней медицинской информации для нескольких тысяч пациентов, обследованных в рамках исследовательских программ Московского сотрудничающего центра международного Института микроэлементов при ЮНЕСКО. Наряду с данными для россиян и ряда стран Восточной Европы БДИМ содержит весьма детальные данные для пациентов из стран Западной Европы. Для каждого пациента в БДИМ вводится такая информация, как демографические параметры, род занятий, антропометрия, состояние сердечно-сосудистой системы, оценка физической активности, употребление алкоголя и курение табака, стандартный и биохимический анализы крови (в том числе глюкоза, инсулин, С-пептид, гликированный гемоглобин, витамины), медицинский анамнез (в том числе акушерский и гинекологический, эндокринологический, дерматологический, урологический и др.), текущие оценки состояния здоровья по различным шкалам, оценки потребления различных витаминов, макро- и микроэлементов по опросникам и по дневникам диеты.

Для анализа комплексных взаимодействий в таких достаточно сложных данных (тысячи пациентов, тысячи параметров для каждого пациента) применялись современные методы интеллектуального анализа данных, разрабатываемые в Институте фармакоинформатики при ФИЦ ИУ РАН (Журавлев Ю.И., 1998; Журавлев Ю.И. и др., 2011; Громова О.А. и др., 2013; Керимкулова Н.В. и др., 2013). Использование именно этих новейших методов анализа связано с тем, что обычные статистические модели, повсеместно применяемые для анализа биомедицинских данных, не позволяют проводить исчерпывающий анализ взаимосвязей в больших массивах

разнородных признаков описаний (тысячи биомедицинских параметров для пациентов) и большом числе объектов (описания тысяч пациентов).

**Результаты исследования потребления витаминов по опросникам диеты и по уровням активных форм витаминов в крови**, как уже упоминалось, показали, что в таком, казалось бы, «обеспеченном» регионе, как современная Западная Европа, потребление многих витаминов не всегда достигает минимально рекомендуемых суточных норм. Более того, достаточно широко распространены полигиповитаминозы (более чем у 50% обследованных). Сниженная обеспеченность витаминами ассоциирована с нарушениями липидного профиля крови, повышенным риском гипергомоцистеинемии, нарушениями барьерной функции кожи, эндометриозом, раковыми заболеваниями, ожирением и частыми ОРЗ.

Среднее по когорте потребление отдельных витаминов не всегда достигает минимально рекомендуемых норм суточного потребления – РСП (для облегчения сравнения в качестве РСП взяты принятые в России нормы). Выше уже отмечалось, например, недостаточное потребление витамина В<sub>6</sub> (1,6 мг/сут при норме 2 мг/сут), фолатов (375 мкг/сут при норме 400 мкг/сут) и витамина Е (6,2 мг/сут при норме 15 мг/сут), магния, калия, кальция и железа и др. (табл. 10.1). В то же время диета обследованных характеризуется избыточным потреблением натрия (3,06 г/сут при норме 1,3 г/сут) и фосфора (1,19 г/сут при норме 0,8 г/сут).

**Таблица 10.1.** Обеспеченность витаминами когорты женщин (n=2141) на основе опросников диеты

Микронутриенты	М	м	Рекомендуемое суточное потребление (Российская Федерация)
<b>Витамины</b>			
А, мкг	526,00	606,60	500–620
В <sub>1</sub> , мг	1,45	0,86	1,5
В <sub>2</sub> , мг	1,87	1,06	1,8
РР, мг	19,83	10,86	20
В <sub>6</sub> , мг	1,63	1,04	2,0
Фолаты, мкг	375,40	258,60	400
В <sub>12</sub> , мкг	4,46	4,76	3
С, мг	95,00	106,00	60
Е, мг	6,19	4,31	15
<b>Макро- и микроэлементы</b>			
Натрий, мг	3059,00	1625,00	1300–1600
Калий, мг	2327,00	1207,00	2500
Кальций, мг	805,00	554,50	1000
Магний, мг	236,80	122,40	400
Фосфор, мг	1185,00	593,00	800
Железо, мг	13,86	8,27	18
Цинк, мг	10,33	6,42	12
Медь, мг	1,12	0,72	1,0
Селен, мкг	92,89	54,80	55
Питьевая вода, мл	1208,00	1176,00	–

Несмотря на то что у большинства рассматриваемых микронутриентов средние по когорте уровни потребления приближались к нижней границе РСП, обеспеченность женщин по отдельным микронутриентам составила в среднем всего около 44% (табл. 10.2). Иначе говоря, для каждого из микронутриентов в среднем только 44% всех участниц потребляли рекомендуемую суточную норму.

Сравнение данных опросников диеты по Западной Европе и предварительных данных по Российской Федерации показало, что обеспеченность россиянок витаминами гораздо ниже. Несмотря на то, что средняя обеспеченность россиянок отдельными микронутриентами составила 35% (Западная Европа — 44%), были отмечены выраженные дефициты определенных микронутриентов, прежде всего фолатов, селена, магния и цинка.

Обеспеченность россиянок *фолатами* существенно ниже, чем в Западной Европе (только 15%, Западная Европа — 35%). Это связано с тем, что в Западной Европе культура потребления зеленолистных свежих салатов значительно выше (Франция, Италия и др.). Кроме того, существенную роль в повышенном по сравнению с РФ потреблении фолатов сыграли государственные программы нутрициальной поддержки беременности, в рамках которых каждая вставшая на учет беременная в обязательном порядке информируется о необходимости употребления фолатосодержащих поливитаминных препаратов во время беременности для профилактики пороков развития у плода. В РФ, к сожалению, не наблюдается систематического выполнения приказа Президента РФ, подписанного еще в 1999 г., который указывает на необходимость компенсации микронутриентных дефицитов у россиян. В то же время достаточное потребление беременными поливитаминов с фолатами снижает риск пороков развития на 92% (Цейцель Э., 2012).

Отмечена существенно более низкая обеспеченность селеном у россиянок (8%) по сравнению с Западной Европой (43%). Это обусловлено существенно более низким содержанием селена в питьевой воде и, следовательно, в пищевой цепи. В то время как в Западной Европе многие регионы отличаются достаточно высоким содержанием селена в питьевой воде, многие регионы России, наоборот, относятся к гипоселеновым геохимическим провинциям (Сусликов В.Л., 1999). Дефицит селена

**Таблица 10.2.** Обеспеченность витаминами и микроэлементами в странах Западной Европы и в Российской Федерации (предварительные данные), по опросникам диеты. Указаны проценты участниц, имеющих суточное потребление выше нижней границы нормы (в соответствии с нормами, представленными в табл. 10.1)

Витамины	Западная Европа, %	Российская Федерация, %	Макро- и микро-элементы	Западная Европа, %	Российская Федерация, %
A	0,382	0,283	Натрий	0,910	0,894
B <sub>1</sub>	0,396	0,255	Калий	0,383	0,523
B <sub>2</sub>	0,454	0,341	Кальций	0,282	0,206
PP	0,423	0,307	Магний	0,295	0,163
B <sub>6</sub>	0,276	0,219	Фосфор	0,735	0,648
Фолаты	0,352	0,151	Железо	0,221	0,193
B <sub>12</sub>	0,567	0,404	Цинк	0,308	0,185
C	0,482	0,359	Медь	0,506	0,419
E	0,332	0,521	Селен	0,428	0,080

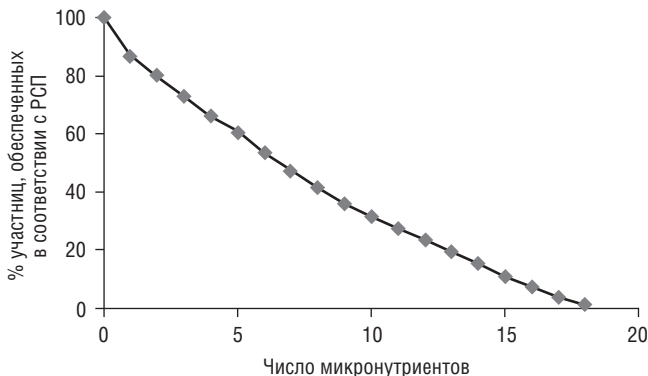
ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистой патологии, инсульта и раковых заболеваний (Hensrud D.D. et al., 1999).

У россиянок также отмечается существенно более низкое потребление магния — 400 мг/сут потребляют не более 16% женщин (Западная Европа — 30%). Это связано как с недостаточной культурой потребления зеленостеблчатых растений, так и с низким содержанием магния в питьевой воде. Кроме того, в ряде стран Западной Европы в свое время проводились специальные программы по ликвидации дефицитов магния и селена, что позволило существенно снизить сердечно-сосудистую смертность. Недавно проведенное в России крупномасштабное скрининговое исследование показало, что низкая обеспеченность магнием ( $<0,8$  ммоль/л в плазме крови) соответствует достоверному повышению риска таких состояний, как E66.3 «Избыточный вес», G47.8 «Нарушения сна», R56.8 «Другие и неуточненные судороги», N52 «Миопия», I63.0 «Ишемический инфаркт мозга», I10 «Эссенциальная [первичная] гипертензия», I34.1 «Пролапс митрального клапана», F43.0 «Острая реакция на стресс», I20.0 «Нестабильная стенокардия», N94.3 «Предменструальный синдром», «E11.7 Инсулиннезависимый сахарный диабет с множественными осложнениями», «E11.8 Инсулиннезависимый сахарный диабет с неуточненными осложнениями», I47.9 «Пароксизмальная тахикардия неуточненная», и ряда других (Журавлев и др., 2011; Громова О.А. и др., 2013; Керимкулова Н.В. и др., 2013) (см. главу 11).

У большинства россиянок также установлена пониженная обеспеченность цинком (более 12 мг/сут употребляли только 19% россиянок и 31% жительниц Западной Европы). Недостаточная обеспеченность россиянок цинком связана с более низким потреблением морепродуктов, орехов, ореховой пасты, входением органических форм цинка во многие ВМК. Низкая обеспеченность цинком связана с повышенной заболеваемостью ОРЗ (Громова О.А. и др., 2009).

Заметим, что уровни потребления двух микронутриентов — витамина Е и калия — были несколько выше у россиянок (витамин Е: РФ — 52%, Западная Европа — 33%; калий: РФ — 52%, Западная Европа — 38%). Более высокую обеспеченность россиянок витамином Е можно объяснить традицией широкого употребления растительного масла, обогащенного витамином Е. Более высокое потребление калия связано, по всей видимости, с повсеместным употреблением россиянами картофеля, капусты, свеклы, пшенной каши.

Дальнейший анализ показал наличие у многих пациенток полигиповитаминоза — недостаточного потребления сразу нескольких витаминов. Несмотря на то, что почти все участницы были обеспечены хотя бы одним из перечисленных



**Рис. 10.1.** Распространенность полигиповитаминозов в исследуемой выборке. РСП — рекомендуемое суточное потребление

в табл. 10.2 микронутриентов, только половина опрошенных была обеспечена пятью и более (рис. 10.1). В то же время обеспеченность по всем рассмотренным микронутриентам была характерна менее чем для 10% жительниц Западной Европы и менее чем для 5% россиянок.

Следует отметить, что обеспеченность микронутриентами мужской части когорты была существенно выше — в 1,5 раза по каждому из микронутриентов (табл. 10.3).

Анализ различий в обеспеченности макро- и микронутриентами беременных и небеременных указал как на положительные, так и на отрицательные особенности питания. Прежде всего следует отметить, что с наступлением беременности достоверно повышается потребление практически всех нутриентов (табл. 10.4). Общая калорийность питания возрастает на 290 ккал/сут, что связано с увеличением потребления белков (+14 г/сут), жиров (+17 г/сут) и, в особенности, углеводов (+48 г/сут). Существенно сокращается потребление алкоголя (в 40 раз,  $p=10^{-22}$ ) и кофеина (в 1,6 раза,  $p=3 \cdot 10^{-18}$ ) — веществ, которые могут стимулировать пороки развития у плода.

**Таблица 10.3.** Различия в обеспеченности микронутриентами между женщинами ( $n=2141$ ) и мужчинами ( $n=1420$ ) на основе опросников диеты

Микронутриенты	Женщины		Мужчины		p
	М	м	М	м	
<b>Витамины</b>					
А, мкг	526,35	606,54	639,60	1207,58	0,001931
В <sub>1</sub> , мг	1,45	0,86	1,96	1,21	$1,86 \cdot 10^{-37}$
В <sub>2</sub> , мг	1,87	1,06	2,54	1,61	$3,4 \cdot 10^{-37}$
РР, мг	19,84	10,87	28,94	16,59	$9,97 \cdot 10^{-63}$
В <sub>6</sub> , мг	1,63	1,04	2,34	1,49	$2,19 \cdot 10^{-47}$
Фолаты, мкг	375,45	258,67	487,52	334,17	$1,07 \cdot 10^{-23}$
В <sub>12</sub> , мкг	4,46	4,76	6,97	13,27	$1,15 \cdot 10^{-10}$
С, мг	95,09	106,04	119,28	146,74	$4,07 \cdot 10^{-07}$
Е, мг	6,19	4,31	8,03	5,89	$1,61 \cdot 10^{-21}$
<b>Макро- и микроэлементы</b>					
Натрий, мг	3058,84	1624,79	4189,59	2248,89	$1,82 \cdot 10^{-51}$
Калий, мг	2326,41	1206,83	3141,09	1661,59	$4,96 \cdot 10^{-49}$
Кальций, мг	805,93	554,20	1043,94	808,60	$8,87 \cdot 10^{-20}$
Магний, мг	236,80	122,46	328,75	172,01	$6,38 \cdot 10^{-58}$
Фосфор, мг	1184,34	592,86	1656,08	899,07	$1,06 \cdot 10^{-57}$
Железо, мг	13,87	8,28	18,69	11,53	$7,19 \cdot 10^{-37}$
Цинк, мг	10,33	6,42	15,29	11,59	$4,42 \cdot 10^{-42}$
Медь, мг	1,12	0,72	1,65	2,14	$4,76 \cdot 10^{-17}$
Селен, мкг	92,89	54,85	134,24	76,30	$3,9 \cdot 10^{-59}$
Питьевая вода, мл	1207,75	1175,35	1334,27	1421,71	0,0083



Крайне важно, что существенно возрастает потребление практически всех микронутриентов. При этом основным источником нутриентов является не пища, а именно витаминно-минеральные препараты для беременных, содержащие фолиевую кислоту и другие микронутриенты в дозах, близких к физиологическим (см. табл. 10.4). Негативной особенностью питания жительниц Западной Европы является низкое потребление  $\omega$ -3 ПНЖК [прежде всего в форме эйкозапентаеновой (ЭПК) и ДГК], которые способствуют профилактике пороков развития плода и оптимизируют рост и развитие ребенка (Громова О.А. и др., 2011; Громова О.А. и др., 2013).

**Таблица 10.4.** Различия в обеспеченности микронутриентами между беременными и небеременными жительницами Западной Европы (по данным опросников диеты)

Показатель	Беременные		Нет		p
	М	т	М	т	
<b>Макронутриенты</b>					
Калорийность, ккал	2261,80	907,33	1984,71	860,65	$6,2 \cdot 10^{-7}$
Белки, г	82,96	39,62	68,83	35,18	$5,3 \cdot 10^{-9}$
Жиры, г	81,09	39,97	73,86	39,78	0,00314
Углеводы, г	307,83	130,05	259,83	117,98	$1,7 \cdot 10^{-9}$
Клетчатка, г	16,46	9,18	13,39	8,46	$4,6 \cdot 10^{-8}$
Питьевая вода, мл	1544,39	1196,76	1139,88	1159,95	$4,2 \cdot 10^{-8}$
<b>Витамины</b>					
Ретинол, мкг	692,27	754,40	492,87	566,72	$8,6 \cdot 10^{-6}$
$\beta$ -Каротин, мкг	2045,99	3848,62	1522,55	3607,05	0,02453
Тиамин, мг	1,80	0,96	1,39	0,82	$3,1 \cdot 10^{-12}$
Рибофлавин, мг	2,32	1,26	1,78	0,99	$1,7 \cdot 10^{-12}$
Ниацин, мг	22,97	11,86	19,20	10,55	$1,7 \cdot 10^{-7}$
Витамин В <sub>6</sub> , мг	2,00	1,15	1,55	1,00	$1,6 \cdot 10^{-10}$
Фолаты, мкг	477,14	353,91	354,94	229,67	$5,5 \cdot 10^{-9}$
Витамин В <sub>12</sub> , мкг	6,00	6,91	4,15	4,12	$4,6 \cdot 10^{-6}$
Витамин С, мг	127,24	113,85	88,61	103,26	$2,8 \cdot 10^{-8}$
Токоферол, мг	6,83	4,40	6,06	4,29	0,0043
<b>Макро- и микроэлементы</b>					
Натрий, мг	3475,73	1851,00	2974,74	1562,96	$6,9 \cdot 10^{-6}$
Калий, мг	2830,06	1335,44	2224,80	1153,66	$1,8 \cdot 10^{-13}$
Кальций, мг	1033,32	648,37	760,05	521,71	$4,4 \cdot 10^{-12}$
Магний, мг	277,76	131,62	228,54	118,92	$1,1 \cdot 10^{-9}$
Фосфор, мг	1402,97	663,34	1140,24	567,90	$8,8 \cdot 10^{-11}$
Железо, мг	17,09	9,68	13,21	7,81	$4 \cdot 10^{-11}$

Окончание табл. 10.4

Показатель	Беременные		Нет		p
	M	m	M	m	
Цинк, мг	12,37	7,42	9,92	6,12	$4,3 \cdot 10^{-8}$
Селен, мкг	106,45	55,70	90,16	54,31	$1,9 \cdot 10^{-6}$
<b>Витаминоподобные вещества</b>					
Ликопин, мкг	7071,41	11490,24	5315,61	9125,05	0,0099
Лютеин/зеаксантин, мкг	1648,13	3830,23	1164,76	2981,68	0,0326
Холестерин, мг	289,44	234,09	244,54	203,81	0,0014
Эйкозапентаеновая кислота, мг	50,00	15,00	45,00	17,00	–
Докозагексаеновая кислота, мг	78,00	20,00	72,00	80,00	–
<b>Токсиканты</b>					
Кофеин, мг	47,88	77,61	97,09	137,34	$2,8 \cdot 10^{-18}$
Алкоголь, г	0,11	1,30	4,70	18,36	$2 \cdot 10^{-22}$

Таблица 10.5. Уровни различных активных форм витаминов в крови обследованных

Витамер	M	m	Корр.*
Ретинил пальмитат, мкмоль/л	0,0763	0,0526	4
Ретинол, мкмоль/л	1,673	0,5006	–
$\alpha$ -Каротин, мкмоль/л	0,0683	0,0855	2
Транс- $\beta$ -каротин, мкмоль/л	0,2892	0,2744	2, 3
Цис- $\beta$ -каротин, мкмоль/л	0,01679	0,015	3
$\beta$ -Криптоксантин, мкмоль/л	0,1922	0,1639	3
Фолаты (эритроциты), нмоль/л	628	284	1
Фолаты (сыворотка), нмоль/л	29,2	15,7	1
Гомоцистеин, мкмоль/л	6,307	2,854	1
Витамин B <sub>12</sub> (сыворотка), нг/л	674	5657	1
Витамин D, мкг/л	21,18	10,17	–
$\alpha$ -Токоферол, мкг/дл	1028	383,6	–
$\gamma$ -Токоферол, мкмоль	5,41	2,416	–
Лютеин и зеаксантин, мкмоль/л	0,2488	0,1324	3
Трансликопин, мкмоль/л	0,435	0,1872	4

\* Корр. — номер группы корреляций данного параметра. Например, группе 1 соответствует комплекс достоверных корреляций между уровнями фолатов, гомоцистеина и витамина B<sub>12</sub>.

Рассмотренные выше оценки обеспеченности микронутриентами по опроснику диеты являются косвенными указателями на обеспеченность организма микронутриентами. Более детальную информацию, учитывающую особенности усвоения витаминов и микроэлементов индивидуальными пациентками, предоставляют измерения уровней различных форм витаминов в биосубстратах крови обследованных (сыворотке, плазме, эритроцитах) — табл. 10.5. Уровни активных форм витаминов

достоверно коррелировали как с оценками по опросникам диеты, так и друг с другом. Например, были подтверждены известные ранее достоверные корреляции между уровнями фолатов, гомоцистеином и витамином  $B_{12}$  (см. табл. 10.5).

Данные о содержании микронутриентов в крови используются далее при анализе корреляций между микронутриентным статусом и различными показателями состояния здоровья пациентов. Здесь следует отметить, что измерения уровней активных витаминов подтверждают выводы, сделанные ранее на основе анализа опросников диеты. Рассмотрим один пример, крайне важный для практического акушерства.

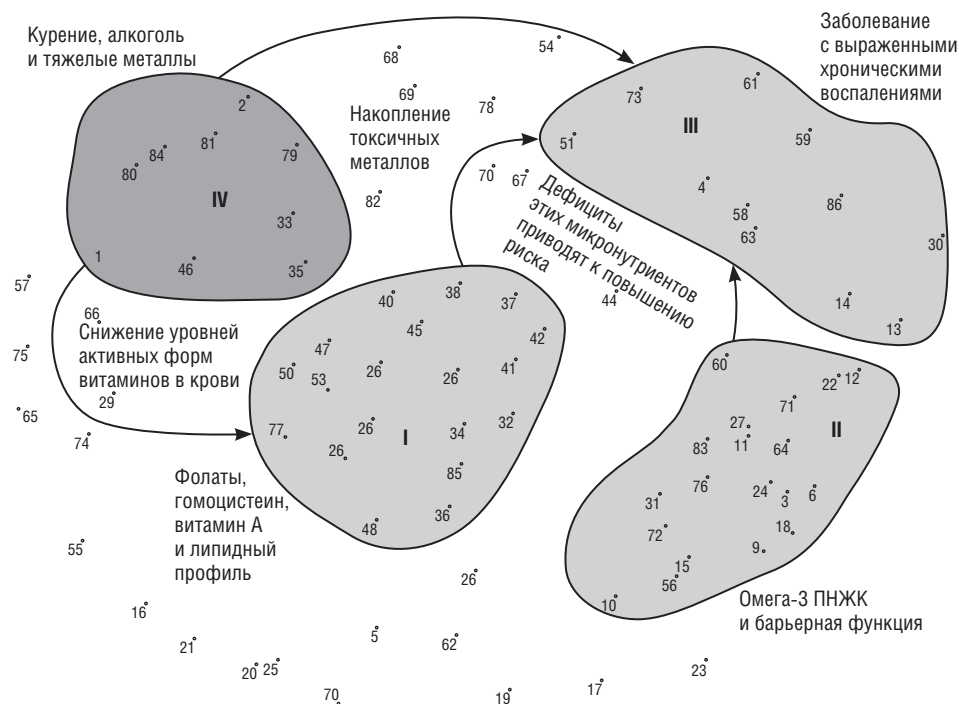
Так, *уровни фолатов в эритроцитах отражают степень обеспеченности организма женщины витамином  $B_9$* . Как известно, обеспеченность фолатами принципиально необходима для эффективной первичной профилактики пороков развития (ПППР). При этом уровни фолатов в 906 нмоль/л считаются достаточными для эффективной ПППР (Громова О.А. и др., 2011). В то же время из табл. 10.5 следует, что большинство женщин недостаточно обеспечены фолатами для ПППР — средние уровни фолатов в эритроцитах составили всего  $628 \pm 284$  нмоль/л. При этом процент участниц, у которых уровни фолатов в эритроцитах превышали 906 нмоль/л, составил всего 13% ( $n=250$ ). Таким образом, *диета, даже в «обеспеченных» западных странах, заведомо не предоставляет количества фолатов, необходимого для эффективной профилактики пороков развития*. Это обуславливает необходимость использования специальных ВМК для нутрициальной подготовки к беременности.

Далее был проведен анализ взаимодействий между обеспеченностью микронутриентами и состоянием здоровья пациентов. Сложный характер взаимодействий между обеспеченностью микронутриентами, фенотипическими проявлениями дефицита микронутриентов, метаболизмом тканей и различными патологиями, связанными с нарушениями метаболизма, обусловил применение в настоящей работе современных методов интеллектуального анализа данных — метрических сгущений и метрических карт.

В частности, в ходе настоящего исследования для каждой из пациенток был собран массив из 120 параметров, включающих антропометрические, демографические, клинично-лабораторные, иммуногистохимические и другие данные. Такой массив данных соответствует  $120 \cdot 119 = 14\,280$  парных корреляций параметров,  $120 \cdot 119 \cdot 118 = 1,68 \cdot 10^6$  тройственных взаимодействий и т.д. При использовании стандартных статистических подходов невозможно получить наглядное визуальное представление всех этих взаимодействий между изученными параметрами. Применяемый в настоящей работе метод метрических сгущений и метрических карт позволяет наглядно представить весь массив корреляций на одной диаграмме, называемой метрической картой исследования.

Метрическая карта исследования представляет каждый из исследованных параметров точкой на плоскости (рис. 10.2). Точки на метрической карте отображают параметры, собранные в ходе исследования. Расстояния между точками отражают степень статистической значимости взаимодействия исследуемых параметров — чем ближе точки, тем сильнее взаимодействие. Соответственно, кластеры (сгущения) на метрической карте исследования отражают степень корреляции между группами параметров.

Анализ метрической карты настоящего исследования позволил установить наличие четырех сгущений (кластеров) взаимодействий между параметрами исследования (см. рис. 10.2). Таким образом, весь массив корреляций в настоящем исследовании можно описать в терминах взаимодействий всего четырех кластеров: кластер I «Фолаты, гомоцистеин, витамин А и липидный профиль», кластер II «Омега-3 ПНЖК и барьерная функция», кластер III «Заболевания с выраженным хроническим воспалением», кластер IV «Курение, алкоголь и тяжелые



**Рис. 10.2.** Сгущения, установленные на метрической карте. Кластер I «Фолаты, гомоцистеин, витамин А и липидный профиль» содержит параметры микронутриентного статуса пациенток: 8 — ЧСС (уд./мин); 32 —  $\alpha$ -каротин (мкмоль/л); 34 — транс- $\beta$ -каротин (мкмоль/л); 36 — цис- $\beta$ -каротин (мкмоль/л); 37 —  $\beta$ -криптоксантин (мкмоль/л); 38 — фолаты в сыворотке крови (нмоль/л); 39 —  $\gamma$ -токоферол (мкмоль/л); 40 — гомоцистеин (мкмоль/л); 41 — лютеин/зеаксантин (мкмоль/л); 42 — трансликопин (мкмоль/л); 43 — фолаты в эритроцитах (нмоль/л); 45 — холестерин (ммоль/л); 47 — триглицериды (ммоль/л); 48 — ртуть общая (мкмоль/л); 49 — ретинол (мкмоль/л); 50 — витамин В<sub>12</sub> в сыворотке крови (пг/мл); 53 —  $\alpha$ -токоферол (мкг/дл); 77 — возраст; 85 — ртуть, моча (нг/мл)

металлы». Эти кластеры отражают взаимосвязи между анамнезом, клинической симптоматикой, уровнями витаминов, вредными привычками, параметрами биохимии крови и другими показателями (см. далее).

В настоящем разделе рассмотрены преимущественно взаимодействия в кластере I, внутри которого сгруппированы взаимодействия параметров, отражающие взаимосвязи уровней фолатов и других витаминов с показателями состояния здоровья пациенток. В табл. 10.6 и 10.7 представлены результаты анализа взаимодействий уровней фолатов и гомоцистеина с различными показателями состояния здоровья пациенток.

В табл. 10.6 перечислены взаимодействия *уровней фолатов в эритроцитах* с другими показателями состояния здоровья. Так, более высокие уровни фолатов были ассоциированы с беременностью ( $p=0,012$ ), лактацией ( $8 \cdot 10^{-5}$ ) и регулярным потреблением свежей рыбы (тунец,  $p=5 \cdot 10^{-7}$ ).

Важно отметить, что повышенные уровни фолатов в эритроцитах при беременности и лактации достигались *именно* за счет приема специальных препаратов для беременных, содержащих фолиевую кислоту в дозах 600–1000 мкг/сут. Так, во время беременности средние уровни фолатов в эритроцитах повышались с  $589 \pm 252$  до  $824 \pm 333$  нмоль/л (то есть прирост составил 235 нмоль/л). При этом

вклад приема ВМК с фолатами для беременных составил +193 нмоль/л (то есть 82% прироста, 33% исходного уровня,  $p=0,035$ ). В то же время обусловленный диетой прирост потребления фолатов во время беременности составил всего 42 нмоль/л (18% прироста, 7% исходного уровня потребления), что не являлось даже статистически достоверным ( $p=0,21$ ).

Снижению уровня фолатов в эритроцитах способствовало пассивное курение ( $-100$  нмоль/л,  $p=5 \cdot 10^{-8}$ ), что, вероятно, объясняется прооксидантным и антивитаминальным действием табачного дыма. Низкие уровни фолатов в эритроцитах были ассоциированы с наличием в анамнезе экстирпации матки ( $-211$  нмоль/л,  $p=4 \cdot 10^{-6}$ ). Адекватная обеспеченность фолатами принципиально необходима для функции матки и, в частности, для увеличения матки в процессе быстрого эмбрионального роста и развития плаценты (Fekete K. et al., 2010). Известно, что экстирпация матки выполняется как крайняя мера по жизненным показаниям, чаще всего при угрозе развития неуправляемого кровотечения, связанного с патологией гемостаза.

Снижение уровней фолатов в сыворотке крови (табл. 10.7) также было ассоциировано с курением ( $-8$  нмоль/л,  $p=0,031$ ), гистерэктомией ( $-13$  нмоль/л,  $p=2 \cdot 10^{-7}$ ), а повышение — с приемом препаратов фолиевой кислоты или ВМК с фолатами во время беременности и лактации. Прием алкоголя более 20 г/сут (в расчете на этаноловый эквивалент) был ассоциирован со снижением уровня фолатов в сыворотке ( $-4$  нмоль/л,  $p=0,011$ ). Низкие уровни фолатов также были ассоциированы с наличием у пациенток сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологий ( $-3$  нмоль/л,  $p=0,016$ ) и патологией щитовидной железы ( $-4$  нмоль/л,  $p=0,032$ ).

Низкие уровни фолатов в плазме и в эритроцитах коррелировали с повышенными уровнями гомоцистеина как у беременных, так и у небеременных женщин (табл. 10.6). Уровни гомоцистеина были ассоциированы с целым комплексом неблагоприятных воздействий на организм (табл. 10.8). Так, повышенные уровни гомоцистеина были ассоциированы с ежемесячным употреблением алкоголя ( $+0,5$  мкмоль/л,  $p=2,5 \cdot 10^{-7}$ ), с употреблением алкоголя более 20 г/сут ( $+1,2$  мкмоль/л,  $p=1,4 \cdot 10^{-5}$ ), с курением ( $+1,1$  мкмоль/л,  $p=0,0318$ ), в том числе пассивным ( $+1,3$  мкмоль/л,  $p=2,9 \cdot 10^{-8}$ ), приемом оральных контрацептивов

**Таблица 10.6.** Статистически достоверные взаимодействия между уровнями фолатов в эритроцитах ( $M \pm m=628 \pm 284$  нмоль/л,  $n=1932$ ) и другими параметрами исследования

Параметр	Подгруппы	Различия по подгруппам	p	Формула взаимодействия
Беременность	1 — 17%, 2 — 75%, 3 — 8%	1 — 824±333, 2 — 589±252, 3 — 540±229	0,012	{3} {2} {1}
Пассивное курение	1 — 20%, 2 — 80%	1 — 539±213, 2 — 648±292	$5 \cdot 10^{-8}$	{1} {2}
Период лактации	1 — 26%, 2 — 74%	1 — 821±339, 2 — 645±226	$8 \cdot 10^{-5}$	{2} {1}
Проведена гистерэктомия	1 — 14%, 2 — 86%	1 — 583±237, 2 — 794±327	$4 \cdot 10^{-6}$	{1} {2}
Тунец, не менее 1 раза в месяц	1 — 57%, 2 — 43%	1 — 668±320, 2 — 595±259	$5 \cdot 10^{-7}$	{2} {1}

**Примечание.** Маркировка подгрупп: 1 — да, 2 — нет, 3 — не установлено. «Формула взаимодействия» между уровнями фолатов и параметром отражает упорядочение исследованных подгрупп в соответствии со средними уровнями фолатов в подгруппах.

**Таблица 10.7.** Взаимодействия между уровнями фолатов в сыворотке крови ( $M \pm m = 29,2 \pm 15,7$  нмоль/л,  $n = 1917$ ) и показателями здоровья пациенток

Параметр	Размеры подгрупп	Различия по подгруппам	p	Формула взаимодействия
ИБС, инсульт или аритмия	1 — 38%, 2 — 62%	1 — 26,27±20,97, 2 — 29,15±14,69	0,016	{1} {2}
Курение по опроснику	1 — 50%, 2 — 11%, 3 — 39%	1 — 23,96±11,81, 2 — 31,6±33,05, 3 — 33,85±16,6	0,031	{1} {2} {3}
Патология щитовидной железы	1 — 5%, 2 — 95%	1 — 26,73±11,95, 2 — 30,7±17,8	0,032	{1} {2}
Беременность по опроснику	1 — 32%, 2 — 68%	1 — 38±17,23, 2 — 26,05±12,14	0,049	{2} {1}
Период лактации	1 — 26%, 2 — 74%	1 — 40,67±22,09, 2 — 29,97±14,73	0,0005	{2} {1}
Проведена гистерэктомия	1 — 14%, 2 — 86%	1 — 24,17±10,74, 2 — 37,15±22,17	$2 \cdot 10^{-7}$	{1} {2}
Алкоголь (этанол, г/сут)	1 — <14, 2 — >20	1 — 29,6±15,9, 2 — 25,4±12,3	0,011	{2} {1}

**Примечание.** Маркировка подгрупп: 1 — да, 2 — нет; для параметра «Курение по опроснику»: 1 — ежедневно, 2 — иногда, 3 — нет.

**Таблица 10.8.** Взаимодействия между уровнями гомоцистеина ( $M \pm m = 6,3 \pm 2,9$  мкмоль/л) и другими показателями состояния здоровья пациенток ( $n = 1926$ )

Параметр	Размеры подгрупп	Различия по подгруппам	p	Формула взаимодействия
Бронхиальная астма	1 — 18%, 2 — 82%	1 — 8,3±4,4, 2 — 6,9±3,4	0,00368	{2} {1}
Регулярные физические упражнения	1 — 32%, 2 — 67%	1 — 6,2±2,2, 2 — 6,3±2,3	0,03624	{1} {2}
Алкоголь ежемесячно	1 — 60%, 2 — 40%	1 — 6,7±3,0, 2 — 6,2±3,5	$2,5 \cdot 10^{-7}$	{2} {1}
Курение, по факту	1 — 70%, 2 — 30%	1 — 8,0±5,6; 2 — 6,9±3,2	0,0318	{4} {2} {1}
Пассивное курение	1 — 20%, 2 — 80%	1 — 7,3±4,5, 2 — 6,0±2,0	$2,9 \cdot 10^{-8}$	{2} {1}
Натрий, ммоль/л	1 — <134, 2 — <135, 3 — <136, 4 — <137, 5 — <138, 6 — <139, 7 — <140	1 — 5,2±2,0, 2 — 5,7±4,2, 3 — 5,7±2,03, 4 — 6,0±2,1, 5 — 6,3±2,3, 6 — 6,6±2,7, 7 — 6,8±2,0	0,044	{1} {2} {3} {4} {5} {6} {7}
Артрит	1 — 8%, 2 — 92%	1 — 7,6±6,1, 2 — 6,4±2,7	0,036	{2} {1}
Проведена гистерэктомия	1 — 14%, 2 — 86%	1 — 8,5±4,9, 2 — 5,3±3,1	$5 \cdot 10^{-18}$	{2} {1}

Окончание табл. 10.8

Параметр	Размеры подгрупп	Различия по подгруппам	p	Формула взаимодействия
Удален яичник	1 — 16%, 2 — 84%	1 — 8,3±3,1, 2 — 7,4±5,1	0,0014	{2} {1}
Пероральные контрацептивы	1 — 58%, 2 — 42%	1 — 6,6±3,5, 2 — 5,9±1,8	$7,7 \cdot 10^{-7}$	{2} {1}
Прогестероновые оральные контрацептивы по опроснику	1 — 24%, 2 — 76%	1 — 6,3±1,5, 2 — 5,9±2,7	0,0050	{2} {1}
Алкоголь, г	1 — <14 2 — >20	1 — 6,2±2,5, 2 — 7,4±4,3	$1,4 \cdot 10^{-5}$	{1} {2}

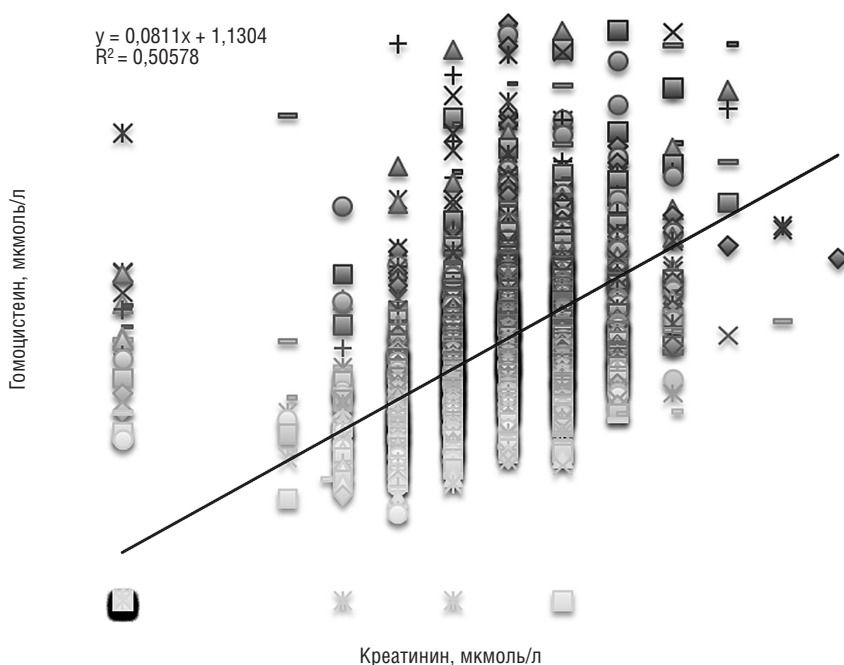
(+0,7 мкмоль/л,  $p=7,7 \cdot 10^{-7}$ ). Заметим, что прием оральных контрацептивов был также статистически достоверно ассоциирован с пониженными уровнями витамина  $B_{12}$  в сыворотке ( $-170$  пг/мл,  $p=10^{-11}$ ). Регулярные физические упражнения способствовали некоторому снижению уровней гомоцистеина ( $-0,1$  мкмоль/л,  $p=0,03624$ ).

Повышенные уровни гомоцистеина, обусловленные сочетанным дефицитом витаминов группы В (прежде всего фолатов, витаминов  $B_6$  и  $B_{12}$ ), были достоверно ассоциированы с рядом патологических состояний. В частности, повышенные уровни гомоцистеина были связаны с ранним артритом ( $7,6 \pm 6,1$  мкмоль/л, контроль  $6,4 \pm 2,7$  мкмоль/л,  $p=0,036$ ), бронхиальной астмой ( $8,3 \pm 4,4$  мкмоль/л, контроль  $6,9 \pm 3,4$  мкмоль/л,  $p=0,0037$ ), экстирпацией матки в анамнезе ( $8,5 \pm 4,9$  мкмоль/л, контроль  $5,3 \pm 3,1$ ,  $p=5 \cdot 10^{-18}$ ) и удалением яичников в анамнезе ( $8,3 \pm 3,1$  мкмоль/л, контроль  $7,4 \pm 5,1$  мкмоль/л,  $p=0,0014$ ).

Заметим, что в табл. 10.6–10.8 приводятся «формулы» взаимодействий исследуемых параметров. «Формула взаимодействия» численного параметра (например, уровней гомоцистеина) отражает упорядочение исследованных подгрупп в соответствии со значениями средних уровней этого параметра в подгруппах. Порядок «{1} {2} {3}» соответствует прямой корреляции (то есть возрастанию значений одного параметра при возрастании значений другого), а порядок «{3} {2} {1}» — обратной корреляции (то есть убыванию значений параметра при возрастании значений другого параметра).

Формулы взаимодействий позволяют анализировать и наглядно представлять статистически значимые корреляции между численными параметрами. В частности, проведенный анализ указал на присутствие выраженной корреляции между уровнями гомоцистеина, натрия и креатинина в плазме крови. Более высокие уровни гомоцистеина сочетались с повышенными уровнями натрия и наоборот. Также более высокие уровни гомоцистеина сочетались с повышенными уровнями креатинина (рис. 10.3). Хорошо известно, что повышенные уровни гомоцистеина ассоциированы с нарушением выводящей функции почек либо с повышенной нагрузкой поваренной солью и белковой диетой (преимущественно красное мясо).

Таким образом, результаты оценок потребления микронутриентов по опросникам диеты и по уровням активных форм витаминов в крови показали, что сниженная обеспеченность витаминами  $B_6$ ,  $B_9$ , Е и другими ассоциирована с атерогенными изменениями липидного спектра крови, гипергомоцистеинемией, эндометриозом, ожирением и другими патологиями. Такие вредные привычки, как курение и употребление алкоголя, даже в небольших количествах (например, прием алкоголя 1 раз в неделю), негативно сказываются на уровнях фолатов, гомоцистеина и ассоциированы с провоспалительным профилем патологий (артрит, бронхиальная астма и др.). Особо следует подчеркнуть, что уже в молодом возрасте, особенно



**Рис. 10.3.** Корреляция между уровнями креатинина и гомоцистеина у женщин в возрасте 20–45 лет. Корреляция была статистически достоверной ( $p=0,009$  в тестах по корреляциям между квантилями; коэффициент корреляции  $r=0,43$ )

на фоне беременности, у женщин с низкой обеспеченностью микронутриентами значительно чаще формируются артериальная гипертензия, гипергомоцистеинемия и атеросклероз. При этом отмечается повышенная нагрузка креатинином и натрием на почки. Важнейшим результатом настоящего исследования является и то, что достоверное повышение обеспеченности микронутриентами во время беременности обусловлено практически полностью приемом специальных ВМК, а вовсе не увеличенным объемом потребления пищевых продуктов. Анализ показал, что избыточное потребление микронутриентов из пищи характерно только для натрия и, в меньшей степени, для фосфора, что указывает на большую пропорцию потребления консервированных, пересоленных и искусственных продуктов женщинами репродуктивного возраста.

## 10.2. МЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ПО ВЗАИМОСВЯЗЯМ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ МИКРОНУТРИЕНТНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ И СОСТОЯНИЕМ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН БОЛЕЕ РАННЕГО (18–34 ГОДА) И БОЛЕЕ ПОЗДНЕГО (35–45 ЛЕТ) РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Представлены результаты анализа выборки женщин репродуктивного возраста 18–45 лет ( $n=649$ ) из БДИМ. Проведено сравнение подгрупп обследованных в возрасте 18–34 лет ( $n=325$ ) и 35–45 лет ( $n=324$ ), установлены достоверные отличия по 296 из 4125 анализируемых показателей. Метрический анализ собранных



данных указал на существование комплексных корреляций между риском патологии и уровнем физической подготовки, вредными привычками, нутриентной обеспеченностью, показателями биохимических анализов крови и приемом ВМК. Кластерный анализ показал, что недостаточная обеспеченность женщин 35–45 лет витаминами А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, С, К, β-каротином, кальцием, железом, цинком и селеном достоверно ассоциирована с патологиями, характеризующимися *хроническим воспалением*: артрит ( $p=0,0508$ ), бронхит или пневмония ( $p=0,0395$ ), бронхиальная астма ( $p=0,0473$ ). Низкая обеспеченность микронутриентами была также ассоциирована со снижением иммунитета (повышенная резистентность патогенной микрофлоры к антибиотикам,  $p=0,0164$ ), артериальной гипертензией ( $p=0,0321$ ), миопией ( $p=0,0329$ ), тромбозом вен нижних конечностей ( $p=0,0243$ ). Заметим, что 81% обследованных женщин 35–45 лет жалуются на повышенную усталость в конце рабочего дня, что также было ассоциировано с наличием различных микронутриентных дефицитов ( $p=0,0261$ ). Именно поэтому дотации микронутриентов в составе ВМК не только являются важным резервом профилактики перечисленных заболеваний, но и позволяют существенно улучшать самочувствие пациенток.

Необходимость дотаций микронутриентов в виде ВМК женщинам репродуктивного возраста обусловлена, в первую очередь, низким нутритивным качеством диеты («голодание посреди изобилия»). Важно подчеркнуть, что данное утверждение относится отнюдь не только к России или развивающимся странам. И в Западной Европе, и в США/Канаде потребление почти всех витаминов не достигает минимального РСП. Например, приведенное выше крупномасштабное сравнительное исследование оценок потребления витаминов по опросникам диеты и по уровням активных форм витаминов в крови показало, что среднее потребление отдельных витаминов женщинами репродуктивного возраста в Западной Европе не всегда достигает даже минимального РСП. Обеспеченность россиянок витаминами и другими микронутриентами была еще ниже.

Компенсация дефицитов микронутриентов посредством приема специальных ВМК имеет особое значение для женщин более позднего репродуктивного возраста (35–45 лет). Действительно, по сравнению с женщинами более раннего репродуктивного возраста (18–34 года), у женщин в 35–45 лет отмечается проградцентное снижение уровней репродуктивных гормонов, большая частота ожирения, артериальной гипертензии и другой соматической патологии. Безусловно, эти факторы не только снижают работоспособность, но и способствуют нарушениям репродуктивной функции.

В настоящем разделе представлены результаты интеллектуального анализа данных двух подгрупп россиянок более раннего ( $n=325$ , 18–34 лет) и более позднего репродуктивного возраста ( $n=324$ , 35–45 лет). Особое внимание уделяется анализу взаимосвязей между показателями микронутриентной обеспеченности и состоянием соматического здоровья.

В результате сравнения показателей подгрупп женщин 18–34 лет и 35–45 лет были установлены достоверные различия для 296 из 4125 анализируемых показателей (табл. 10.9), в том числе многочисленные показатели микронутриентной обеспеченности (см. далее).

Приведенные в табл. 10.9 различия между подгруппами женщин 18–34 и 35–45 лет позволяют сформулировать характерные клинико-лабораторные особенности обеих подгрупп. Так, обследованные в подгруппе 35–45 лет ( $n=324$ ) характеризовались достоверно большей частотой встречаемости усталости в конце рабочего дня (81%, подгруппа 18–34 года — 42%,  $p=0,02822$ ), более низким уровнем физической подготовки ( $p=0,0018$ ), более высокими значениями ИМТ ( $p=0,001242$ ), систолического ( $p=9 \cdot 10^{-19}$ ) и диастолического ( $p=4,12 \cdot 10^{-32}$ ) АД

**Таблица 10.9.** Избранные показатели, которые достоверно различались между подгруппами женщин 18–34 лет и 35–45 лет

Показатель	Женщины 18–34 лет		Женщины 35–45 лет		p
	М	m	М	m	
Усталость в конце рабочего дня	42%	–	81%	–	0,02822
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,60	6,32	28,02	7,07	0,001242
Частота сердечных сокращений, уд./мин	79,02	13,53	73,95	11,48	1,35 · 10 <sup>-9</sup>
АД сист., мм рт.ст.	108,03	10,17	115,99	14,11	9 · 10 <sup>-19</sup>
АД диаст., мм рт.ст.	64,16	11,28	73,12	10,17	4,12 · 10 <sup>-32</sup>
Потребление пищи, ккал	2082,31	816,58	1906,54	691,77	0,000295
Физическая подготовка (1–3 балла)	2,678	1,75	2,20	1,64	0,001807
Велосипед, мин/день	42,90	50,73	32,78	22,60	0,013645
Регулярная зарядка	31%	–	25%	–	0,03481
Уборка жилья, усталость	50%	–	73%	–	0,047209
Тонкая моторика, затруднения	19%	–	41%	–	0,017868
Одышка	50%	–	98%	–	2,82 · 10 <sup>-8</sup>
Артериальная гипертензия	7%	–	17,2%	–	0,000568
Тромбофлебит вен нижних конечностей (боли ниже колена)	16%	–	25,5%	–	0,02265
Прием алкоголя	44%	–	65%	–	0,000259
Избыток ушной серы	3%	–	8,2%	–	0,017188
Слуховой порог, дБ	10,55	10,27	12,22	10,14	0,05412
Артрит	6%	–	15%	–	0,00085
Хронический бронхит	3,5%	–	8,5%	–	0,01077
Патологии печени	0,8%	–	3,2%	–	0,016884
Эндометриоз	6%	–	11%	–	0,040252
Алкогольное опьянение, раз/год	3,27	2,97	1,19	3,26	0,001035
Курение, шт./сут	11,36	8,60	15,16	8,55	0,000698
Аспаратамиотрансфераза, ед./л	20,30	7,38	21,76	9,37	0,007906
Холестерин общий, ммоль	5,03	1,21	5,27	1,01	0,00057
Гамма-глутамилтранспептидаза, ед./л	16,46	17,35	22,43	19,96	3,47 · 10 <sup>-6</sup>
Глюкоза сыворотки, ммоль	4,63	1,13	4,84	0,58	0,000122
Гликозилированный гемоглобин, %	5,11	0,56	5,26	0,39	4,08 · 10 <sup>-6</sup>
Билирубин общий	10,93	3,60	11,59	3,17	0,002226
Мочевая кислота, мкмоль	254,44	63,93	267,48	66,24	0,002078

Окончание табл. 10.9

Показатель	Женщины 18–34 лет		Женщины 35–45 лет		p
	М	m	М	m	
<i>Staph. aureus</i> , резистентный к ципрофлоксацину	5,6%	–	25%	–	0,05534
Кадмий, мкг/л	0,50	0,55	0,64	0,63	0,000274
Свинец, мкг/дл	0,90	0,55	1,42	1,16	$4,18 \cdot 10^{-14}$
Ртуть общая, мкг/л	1,18	1,62	1,74	2,36	0,000104
Кадмий, моча, нг/мл	0,28	0,28	0,41	0,34	0,00033
Гомоцистеин, мкмоль	6,06	2,07	7,61	3,79	$5,98 \cdot 10^{-12}$
Фолат сыворотки, нмоль/л	34,29	17,57	31,13	16,15	0,003183
25(ОН)D, нг/мл	27,13	10,22	25,21	9,60	0,002629
Лейкоциты, 1000 кл./мкл	8,24	2,42	7,61	2,37	$6,04 \cdot 10^{-5}$
Лимфоциты, %	26,90	8,03	28,89	7,23	$7,23 \cdot 10^{-5}$
T <sub>3</sub> общий	127,99	31,94	115,58	35,60	0,002868
T <sub>4</sub> общий	8,99	1,97	8,38	2,08	0,010566

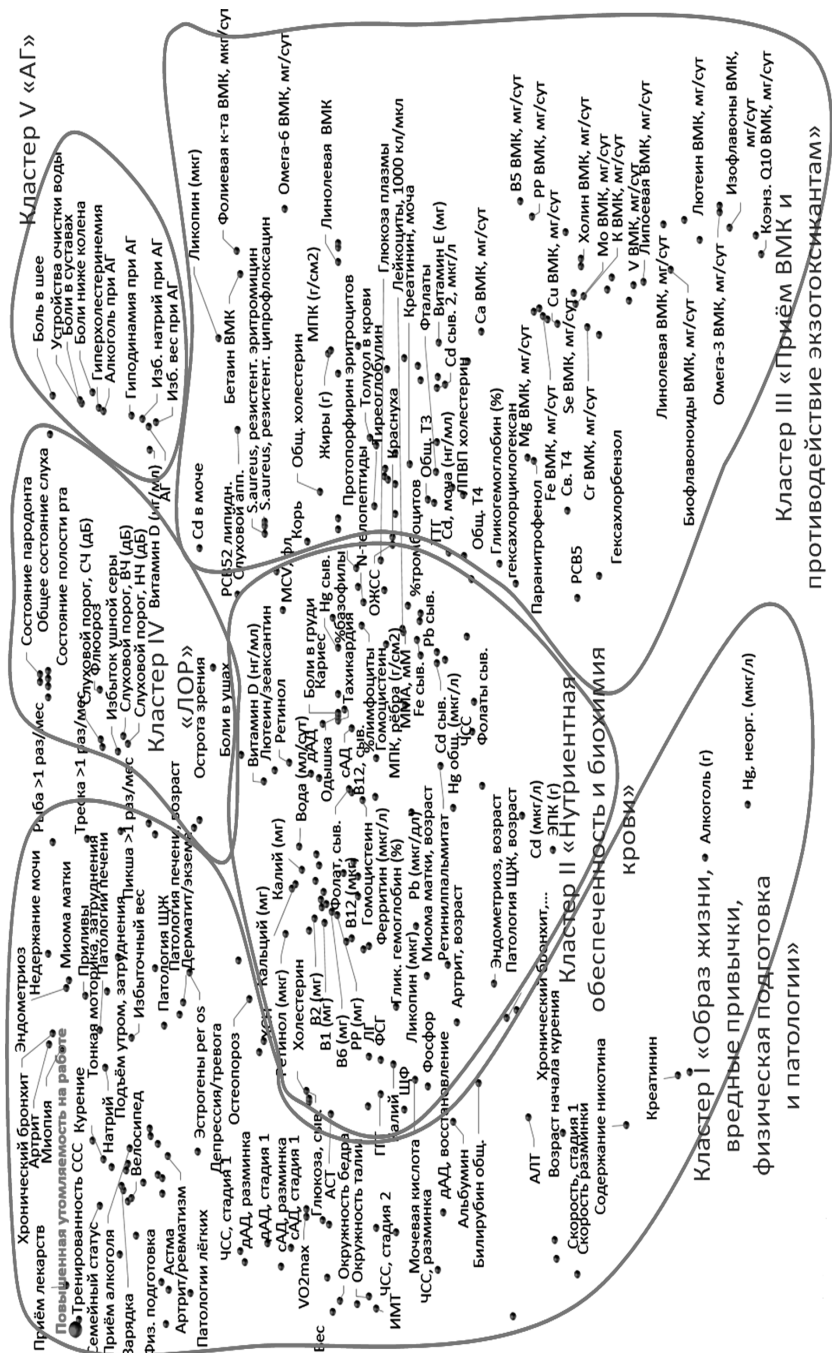
**Примечание.** Для каждого показателя приведено среднее значение (в случае числовых показателей) или процент встречаемости соответствующего признака (в случае категориальных показателей); m — стандартное отклонение для числовых показателей; p — достоверность различий.

(заметим, на фоне большей приверженности к курению —  $15,16 \pm 8,55$  сигарет в сутки, 18–34 года —  $11,36 \pm 8,60$  сигарет в сутки,  $p=0,000698$ ).

Женщины 35–45 лет чаще предъявляли жалобы, что даже уборка жилья вызывает заметную усталость ( $p=0,047209$ ), жалобы на нарушения тонкой моторики при шитье, работе с компьютером и прочие ( $p=0,017868$ ) и характеризовались большей частотой одышки при физической нагрузке ( $p=2,82 \cdot 10^{-8}$ ). Среди женщин 35–45 лет чаще встречались артериальная гипертензия ( $p=0,000568$ ), хронический бронхит ( $p=0,01077$ ), тромбофлебит вен нижних конечностей ( $p=0,02265$ ), артрит ( $p=0,00085$ ), эндометриоз ( $p=0,040252$ ), резистентность *Staph. aureus* к ципрофлоксацину и к другим антибиотикам ( $p=0,05534$ ), снижение слуха ( $p=0,05412$ ) и патологии печени ( $p=0,016884$ ).

У женщин 35–45 лет большей встречаемости патологий печени ( $p=0,016884$ ) соответствовали достоверно повышенные уровни билирубина ( $p=0,002226$ ), холестерина ( $p=0,00057$ ), мочевой кислоты ( $p=0,002078$ ), глюкозы ( $p=0,000122$ ), гликированного гемоглобина ( $p=4,08 \cdot 10^{-6}$ ), печеночных ферментов аспартатами-нотрансферазы (АСТ) ( $p=0,007906$ ), ГГТ ( $p=3,47 \cdot 10^{-6}$ ). Кроме того, подгруппе обследованных в возрасте 35–45 лет соответствовали достоверно более высокие уровни токсичных кадмия ( $p=0,000274$ ), свинца ( $p=4,18 \cdot 10^{-14}$ ) и ртути ( $p=0,000104$ ) в крови и в моче. Выраженные дефициты фолатов ( $p=0,003183$ ) и витамина D в форме 25(ОН)D ( $p=0,002629$ ) у женщин 35–45 лет сопровождался повышенными уровнями гомоцистеина ( $p=5,98 \cdot 10^{-12}$ ), сниженными уровнями лейкоцитов и гормонов щитовидной железы T<sub>3</sub> ( $p=0,002868$ ) и T<sub>4</sub> ( $p=0,010566$ ).

Детальное описание каждого из 296 установленных различий между подгруппами женщин 18–34 и 35–45 лет в рамках настоящего раздела не представляется возможным. Именно поэтому для получения общей картины сложных

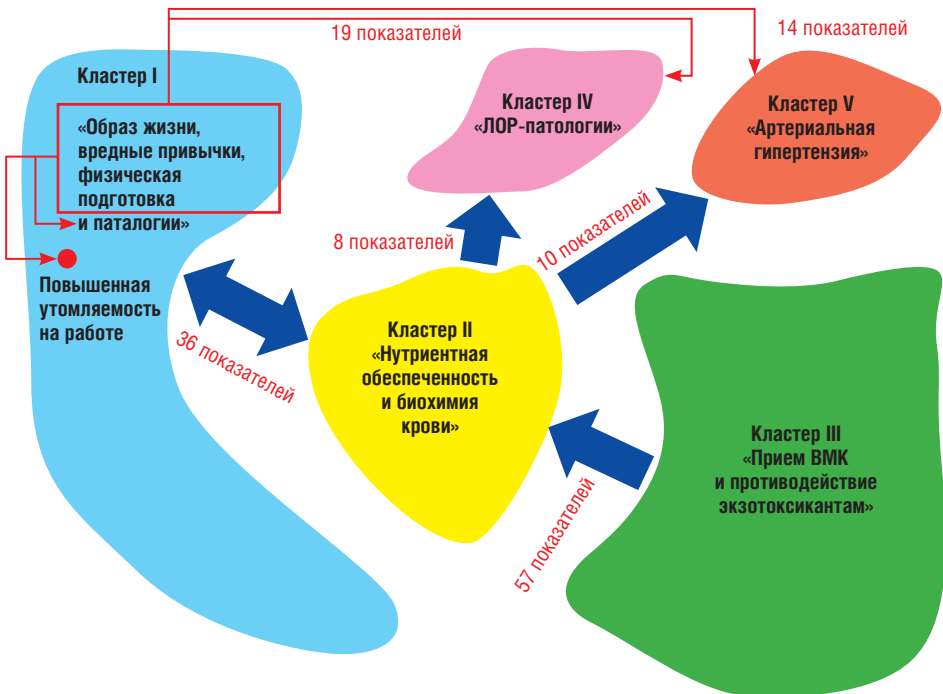


**Рис. 10.4.** Ступенчатая (кластеры), установленные на метрической карте настоящего исследования. Карта построена для подгруппы исследованных в возрасте 35–45 лет. Точки на метрической карте отображают показатели нутриентной обеспеченности и параметры, значения которых достоверно отличались между подгруппами женщин 18–34 и 35–45 лет. Расстояние между точками отражает степень статистической значимости взаимодействия исследуемых показателей: чем ближе точки, тем сильнее статистическая достоверность ассоциации между соответствующими показателями

взаимодействий исследованных показателей с состоянием здоровья обследованных и обеспеченностью микронутриентами были применены методы метрического анализа данных, так как данные настоящего исследования отличаются достаточно высокой сложностью.

Так, в ходе исследования для каждой из пациенток были собраны значения более чем 4000 показателей состояния здоровья. После сравнительного анализа подгрупп женщин 18–34 лет и 35–45 лет только 296 показателей достоверно отличались между группами и были достоверно ассоциированы с обеспеченностью различными микронутриентами. Этим 296 показателям соответствует  $296 \cdot 295/2 = 43\,660$  парных взаимодействий. Для адекватного проведения анализа всего массива этих парных взаимодействий и был использован метрический подход к интеллектуальному анализу биомедицинских данных — метод метрических сгущений и метода метрических карт.

Метрическая карта исследования представляет каждый из исследованных параметров точкой на плоскости. Расстояние между каждой парой точек пропорционально статистической значимости взаимодействия между соответствующими показателями. Соответственно кластеры (сгущения) на метрической карте исследования отражают степень корреляции между группами параметров. В результате анализа метрических сгущений было установлено наличие пяти кластеров показателей: кластер I «Образ жизни, вредные привычки, физическая подготовка и патологии», кластер II «Нутриентная обеспеченность и биохимия крови», кластер III «Прием ВМК и противодействие экзотоксикантам», кластер IV «ЛОР-патологии» и кластер V «Артериальная гипертензия», представленные на метрической карте настоящего исследования (рис. 10.5).



**Рис. 10.5.** Установленная схема взаимодействий между кластерами на метрической карте настоящего исследования, построенной по данным обследования подгруппы женщин 35–45 лет

Диаграмма взаимодействий кластеров, полученная в результате анализа метрической карты настоящего исследования (см. рис. 10.5), схематически отображает комплексные взаимодействия между установленными кластерами (сгущениями) показательные состояния пациентов. Важно отметить, что в центре метрической карты находится кластер II «Нутриентная обеспеченность и биохимия крови». Центральное положение этого кластера указывает на существование комплексных взаимосвязей между показателями нутриентной обеспеченности и рассматриваемыми далее патологиями (в том числе повышенную утомляемость на работе). Показатели, входящие в кластер I (то есть образ жизни, наличие и выраженность вредных привычек, степень физической подготовки), ассоциированы с риском рассматриваемых патологий, в том числе представленных в кластере IV «ЛОР-патологии» и кластере V «Артериальная гипертензия». Кластер III «Прием ВМК и противодействие экзотоксикантам», содержащий показатели суточного потребления различных микронутриентов из ВМК, отражает положительное воздействие приема ВМК на защиту организма от экзотоксикантов (тяжелые металлы, фталаты и фенолаты, хлороглицерические соединения и др.). Кроме того, показатели из кластера III очевидным образом влияют на биохимические показатели нутриентной обеспеченности, представленные в кластере II.

Рассмотрение диаграммы взаимодействий кластеров на рис. 10.5 указывает на различные направления дальнейшего анализа данных, собранных нами для подгруппы женщин 35–45 лет. В рамках настоящего раздела мы рассмотрим взаимодействия кластеров I и II — то есть взаимосвязи патологий с биохимическими показателями микронутриентной обеспеченности и с показателями суточного потребления микронутриентов.

### 10.3. ВЗАИМОСВЯЗИ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОНУТРИЕНТНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ С ПАТОЛОГИЯМИ И ДРУГИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН 35–45 ЛЕТ

Мы рассмотрим ассоциации различных факторов показателей здоровья обследованных с уровнями фолатов, синергидного фолатам витамина  $B_{12}$  и витамина D в крови. Отметим, что в последующих таблицах представлены ассоциации уровней рассматриваемых витаминов с 296 показателями, представленными на метрической карте настоящего исследования (см. рис. 10.5). Ассоциации между уровнями витаминов и всеми собранными 4125 показателями состояния обследованных выходят за рамки настоящего раздела.

Более низкие уровни фолатов в сыворотке крови (табл. 10.10) были ассоциированы с резистентностью *Staph. aureus* к антибиотикам ( $p=0,00342$ ), наличием у обследованных дерматита или экземы ( $p=0,00803$ ), патологий легких ( $p=0,02276$ ) и подтекания мочи при физической нагрузке ( $p=0,0592$ ). Факторами, ассоциированными с повышением уровней фолатов, являлись грудное вскармливание детей в анамнезе ( $p=0,00006$ ), регулярная зарядка ( $p=0,0369$ ) и умеренная физическая активность несколько раз в месяц ( $p=0,0531$ ).

Сниженные уровни витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови (табл. 10.11) были ассоциированы с избыточной массой тела обследуемых ( $p=0,00058$ ), утомлением на работе ( $p=0,00482$ ), избыточным потреблением натрия при АГ ( $p=0,0059$ ), гиперхолестеринемией ( $p=0,00807$ ), уткой мочи при физической активности ( $p=0,01621$ ), дерматитом/экземой ( $p=0,01851$ ), использованием слухового аппарата ( $p=0,05327$ ) и наличием тромбоза вен нижних конечностей, проявляющимся болями ниже колена ( $p=0,06229$ ). Грудное вскармливание детей соответствовало более высоким уровням  $B_{12}$  в крови ( $p=0,038$ ).

**Таблица 10.10.** Ассоциации различных факторов состояния обследованных женщин 35–45 лет с уровнями фолатов в сыворотке крови

Показатель	p	%	Концентрации по подгруппам, нмоль/л
<b>Концентрации достоверно ниже</b>			
<i>Staph. aureus</i> , резистентность к антибиотикам	0,00342	1 — 25, 2 — 75	1 — 9,06±4,64, 2 — 30,94±15,3
Дерматит/экзема	0,00803	1 — 65, 2 — 35	1 — 28±10,06, 2 — 36,36±15,75
Патологии легких	0,02276	1 — 52, 2 — 48	1 — 29,14±12,98, 2 — 27,3±15,09
Подтекание мочи	0,0592	1 — 23, 2 — 77	1 — 28,35±12,5, 2 — 31,69±16,0
<b>Концентрации достоверно выше</b>			
Грудное вскармливание детей	0,00006	1 — 70, 2 — 30	1 — 31,6±13,05, 2 — 26,07±15,46
Регулярная зарядка	0,0369	1 — 27, 2 — 73	1 — 32,83±12,47, 2 — 9,5±17,25
Умеренная физическая активность >1 раз в месяц	0,0531	1 — 53%, 2 — 47%	1 — 32,27±15,89, 2 — 29,4±15,11

**Примечание.** Здесь и в табл. 10.11, 10.12, 10.14, 10.16–10.18: 1 — да, 2 — нет;  $M \pm m$  — значение среднего и стандартное отклонение в подгруппах обследованных; p — статистическая значимость (t-тест). Здесь и в табл. 10.11, 10.16 показатели упорядочены в соответствии со значениями p.

**Таблица 10.11.** Ассоциации различных факторов состояния обследованных женщин 35–45 лет с уровнями витамина B<sub>12</sub> в сыворотке крови

Показатель	p	%	Концентрации по подгруппам, пмоль/л
Избыточная масса тела	0,00058	1 — 33, 2 — 67	1 — 319±151, 2 — 356,5±197,4
Утомление на работе	0,00482	1 — 40, 2 — 60	1 — 310±136, 2 — 375,7±138,7
Избыток натрия при артериальной гипертензии	0,0059	1 — 61, 2 — 39	1 — 285±134, 2 — 322±115
Гиперхолестеринемия	0,00807	1 — 21, 2 — 79	1 — 295±140,9, 2 — 357±200,7
Подтекание мочи при физической активности	0,01621	1 — 45, 2 — 55	1 — 328±133, 2 — 362,5±221,6
Дерматит/экзема	0,01851	1 — 65, 2 — 35	1 — 346,8±179,5, 2 — 394,8±164
Грудное вскармливание детей	0,038	1 — 70, 2 — 30	1 — 347,7±144, 2 — 333±229
Использование слухового аппарата	0,05327	1 — 50, 2 — 50	1 — 179,6±70,6, 2 — 344,6±168,4
Тромбофлебит нижних конечностей	0,06229	1 — 24, 2 — 76	1 — 311,3±137, 2 — 338,4±200,2

**Таблица 10.12.** Ассоциации различных факторов состояния обследованных женщин 35–45 лет с уровнями витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови

Показатель	p	%	Концентрации по подгруппам, нг/мл
<i>Staph. aureus</i> , резистентность к антибиотикам	0,0120	1 — 25, 2 — 75	1 — 19,45±7,95, 2 — 29,28±9,24
Избыток натрия при артериальной гипертензии	0,0128	1 — 61, 2 — 39	1 — 22,2±8,88, 2 — 26,09±8,028
Подтекание мочи	0,0428	1 — 23, 2 — 77	1 — 21,92±8,8, 2 — 26,59±9,38
Умеренная активность >1 раза в месяц	0,0515	1 — 53, 2 — 47	1 — 27,53±9,83, 2 — 21,3±8,41
Патологии легких	0,0517	1 — 52, 2 — 48	1 — 20,89±7,45, 2 — 26,02±9,94

Сниженные уровни витамина D (соответствующие, как правило, дефициту, то есть 25(OH)D <20 нг/мл, табл. 10.12) были ассоциированы с резистентностью *Staph. aureus* к антибиотикам (p=0,01203), избытком натрия при АГ (p=0,01285), подтеканием мочи (p=0,0428), патологиями легких (бронхит/пневмония, p=0,0517). Умеренная физическая активность (хотя бы несколько раз в месяц) соответствовала более высоким уровням обеспеченности витаминами (p=0,0515). Как известно, уровни 25(OH)D <20 нг/мл также ассоциированы с провоспалительным профилем пациента (Спиричев и др., 2012; Громова О.А. и др., 2015; Громова О.А. и др., 2017), сниженным противоопухолевым иммунитетом (Громова О.А. и др., 2018), повышенной заболеваемостью папилломавирусной инфекцией (Громова О.А. и др., 2018) и, в целом, существенным ослаблением иммунитета (Громова О.А. и др., 2014). Таким образом, у женщин 35–45 лет сниженным уровням каждого из рассмотренных витаминов соответствовал определенный набор патологических состояний.

## 10.4. ВЗАИМОСВЯЗИ ПАТОЛОГИЙ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ СУТОЧНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МИКРОНУТРИЕНТОВ У ЖЕНЩИН 35–45 ЛЕТ

Проведенный анализ взаимодействий кластеров I и II указал на некоторые патологические состояния, встречающиеся у женщин 35–45 лет, достоверно ассоциированные со сниженным потреблением многих микронутриентов (табл. 10.13): тромбоз (p=0,0243), резистентность *Staph. aureus* (p=0,0164), артериальная гипертензия (p=0,0321), патологии легких (p=0,0395), бронхиальная астма (p=0,0473), миопия (p=0,0329), артрит (p=0,0508), утомление на работе (p=0,0261).

Интересно отметить, что более высокому суточному потреблению микронутриентов (табл. 10.14) соответствовали более высокое потребление рыбы (p=0,0186), умеренная физическая активность несколько раз в месяц (p=0,0488), беременность (p=0,0541) и грудное вскармливание детей (p=0,0225). Очевидно, что все перечисленные факторы соответствуют стилю жизни, известному как «здоровый образ жизни» (который, помимо сбалансированной диеты, также включает регулярное употребление тех или иных ВМК).



Среди перечисленных в табл. 10.13 патологических состояний особо рассмотрим артериальную гипертензию, которая существенным образом снижает работоспособность у женщин среднего возраста и провоцирует сильную усталость к концу рабочего дня. АГ была достоверно ассоциирована с недостаточным потреблением витаминов А, В<sub>2</sub>, В<sub>9</sub>, С, К, β-каротина и кальция (табл. 10.15).

В табл. 10.16 оценки обеспеченности различными микронутриентами рассмотрены в контексте других показателей состояния обследованных, которые были ассоциированы с наличием АГ у женщин 35–45 лет. Упорядочение установленных ассоциаций в табл. 10.16 по возрастанию значений статистической значимости р позволяет интерпретировать установленные ассоциации с точки зрения факторов патогенеза АГ.

**Таблица 10.13.** Патологические состояния в группе женщин 35–45 лет, достоверно ассоциированные со сниженным потреблением определенных микронутриентов

Симптом/патология	Количество микронутриентов, абс.	Снижено потребление микронутриентов	р
Тромбофлебит вен нижних конечностей	15	А, β-каротин, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , РР, В <sub>6</sub> , В <sub>9</sub> , В <sub>12</sub> , С, К, Са, Р, Fe, Zn, Se	0,0243
<i>Staph. aureus</i> , резистентная форма (эритромицин, ципрофлоксацин)	14	А, β-каротин, ликопин, В <sub>1</sub> , РР, В <sub>6</sub> , В <sub>9</sub> , В <sub>12</sub> , С, К, Р, Fe, Zn, Se	0,0164
Артериальная гипертензия	7	А, β-каротин, В <sub>2</sub> , В <sub>9</sub> , С, К, Са	0,0321
Бронхиальная астма, госпитализация (за 2 года)	7	РР, В <sub>9</sub> , В <sub>12</sub> , С, Са, Fe, Zn	0,0397
Патологии легких	5	В <sub>2</sub> , В <sub>9</sub> , К, Са, Р	0,0395
Миопия	6	В <sub>2</sub> , С, К, Са, Р, Zn	0,0329
Артрит	5	В <sub>1</sub> , РР, В <sub>9</sub> , Са, Р	0,0508
Бронхиальная астма	4	В <sub>6</sub> , В <sub>9</sub> , В <sub>12</sub> , С	0,0473
Утомление в конце рабочего дня	4	Са, Р, Fe, Zn	0,0261

\* Потребление микронутриентов оценивалось по дневникам диеты и информации о потреблении обследуемыми тех или иных витаминно-минеральных комплексов.

**Таблица 10.14.** Факторы, достоверно ассоциированные с повышением микронутриентной обеспеченности женщин 35–45 лет

Фактор	Количество микронутриентов, абс.	Микронутриенты	р
Лосось >1 раз в месяц	9	β-Каротин, В <sub>9</sub> , В <sub>12</sub> , С, К, Са, Р, Fe, Se	0,0218
Рыба >1 раз в месяц	6	В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , Са, Р, Zn	0,0186
Умеренная активность >1 раз в месяц	8	РР, В <sub>6</sub> , В <sub>9</sub> , С, К, Са, Р, Fe	0,0488
Беременность в анамнезе	7	А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>9</sub> , Са, Р	0,0541
Грудное вскармливание детей	15	А, β-каротин, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , РР, В <sub>6</sub> , В <sub>9</sub> , В <sub>12</sub> , С, К, Са, Р, Fe, Zn, Se	0,0225

**Таблица 10.15.** Сниженные уровни суточного потребления различных микронутриентов, ассоциированные с наличием у женщин 35–45 лет артериальной гипертензии

Микронутриент	M±m	p
Ретинол, мкг/сут	1 — 307±254,5; 2 — 376±268,6; 9 — 56±31,04	0,01556
β-Каротин, мкг/сут	1 — 1465±2045; 2 — 2261±4495; 9 — 22,87±9,96	0,0262
Витамин В <sub>2</sub> , мг/сут	1 — 1,703±0,694; 2 — 2,025±0,915; 9 — 0,7799±0,409	0,02519
Фолаты, мкг/сут	1 — 319±178,5; 2 — 367,6±188,2; 9 — 138,7±69,48	0,0231
Фолиевая кислота, мкг/сут	1 — 134,9±107,1; 2 — 165±139,9; 9 — 71,09±39,9	0,0435
Фолат-эквивалент, мкг/сут	1 — 414±239; 2 — 484±270,9; 9 — 189,4±97,8	0,05296
Витамин С, мг/сут	1 — 60,48±75; 2 — 80,7±93,5; 9 — 1,89±0,9069	0,02115
Витамин К, мкг/сут	1 — 70,7±85,3; 2 — 93,59±86,5; 9 — 17,28±9,4	0,06818
Кальций, мг/сут	1 — 617±347,9; 2 — 802±475,7; 9 — 204,3±103,1	0,00278

**Таблица 10.16.** Ассоциации между наличием у женщин 35–45 лет артериальной гипертензии и обеспеченностью микронутриентами в контексте биомедицинских показателей состояния обследованных

Показатель	% или M±m	p
Избыточная масса тела	1 — 55%, 2 — 38%	0,00087
Хронический бронхит	1 — 20%, 2 — 6%	0,001288
Боли в шее	1 — 45%, 2 — 27%	0,001602
Миопия	1 — 37%, 2 — 20%	0,001619
Гиперхолестеринемия	1 — 38%, 2 — 16,5%	0,001703
Кальций, мг/сут	1 — 617±347,9, 2 — 802±475,7	0,00278
Грудное вскармливание детей	1 — 56%, 2 — 74,4%	0,00409
Гамма-глутамилтрансфераза, ед./л	1 — 26,79±17,05, 2 — 21,39±20,33	0,00618
Артрит	1 — 27%, 2 — 12,3%	0,01288
Ретинол, мкг/сут	1 — 307±254,5, 2 — 376±268,6	0,01556
Витамин С, мг/сут	1 — 60,48±75, 2 — 80,7±93,5	0,02115
Фолаты, мкг/сут	1 — 319±178,5, 2 — 367,6±188,2	0,0231
Витамин В <sub>2</sub> , мг/сут	1 — 1,703±0,694, 2 — 2,025±0,915	0,02519

Окончание табл. 10.16

Показатель	% или M±m	p
β-Каротин, мкг/сут	1 — 1465±2045, 2 — 2261±4495	0,0262
Тиреоглобулин	1 — 7,268±4,77, 2 — 17,32±22,98	0,03449
Протопорфирин эритроцитов, мкмоль	1 — 0,853±0,1616, 2 — 1,089±0,403	0,03524
Фолиевая кислота, мкг/сут	1 — 134,9±107,1, 2 — 165±139,9	0,0435
Фолат-эквивалент, мкг/сут	1 — 414±239, 2 — 484±270,9	0,05296
Боли в ушах	1 — 34,4%, 2 — 4,5%	0,0545
Мочевая кислота, мкмоль	1 — 295,8±80,5, 2 — 260,8±60,6	0,0554
Минеральная плотность кости, ребра, г/см <sup>2</sup>	1 — 0,588±0,041, 2 — 0,635±0,055	0,0599

Во-первых, наиболее сильно с АГ были ассоциированы избыточная масса тела (ОШ 3,22; 95% ДИ 1,89–5,47;  $p=0,000006$ ), хронический бронхит (ОШ 3,88; 95% ДИ 1,82–8,24;  $p=0,000177$ ), боли и «зажимы» в области шеи и плечевого пояса (ОШ 2,2, 95% ДИ 1,5–4,0;  $p=0,001106$ ), миопия (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,44–4,56;  $p=0,001181$ ) и гиперхолестеринемия (ОШ 3,11, 95% ДИ 1,64–5,87;  $p=0,000306$ ), сопровождающаяся повышением уровней фермента гамма-глутамилтрансферазы ( $p=0,00618$ ). Из этих факторов именно избыточная масса тела и гиперхолестеринемия являются модифицируемыми факторами риска, что указывает на необходимость внесения соответствующих изменений в стиль жизни. В частности, грудное вскармливание детей в анамнезе является существенным протективным фактором против развития АГ (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,22–0,71;  $p=0,00309$ ).

Во-вторых, среди нутриентных нарушений наиболее сильно с АГ было ассоциировано недостаточное потребление кальция (АГ — 617±347,9 мг/сут, без АГ — 802±475,7 мг/сут,  $p=0,00278$ ), чему соответствовало снижение минеральной плотности ребер ( $p=0,0599$ ). Недостаточное потребление кальция, особенно на фоне дефицита магния, способствует нарушениям регуляции тонуса сосудов и, как следствие, развиваются гипертонические или, наоборот, гипотонические состояния (Громова О.А. и др., 2018). Таким образом, у пациенток с АГ в возрасте 35–45 лет следует провести анализ обеспеченности кальцием.

В-третьих, сниженное суточное потребление ряда микронутриентов было одновременно ассоциировано с АГ и с повышенным риском артрита (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,3–4,1;  $p=0,00799$ ) на фоне повышения уровней мочевой кислоты в крови ( $p=0,0554$ ). Эти коморбидные патологические состояния были ассоциированы со сниженным потреблением витамина А в форме ретинола (307±255 мкг/сут, контроль — 376±268 мкг/сут,  $p=0,01556$ ), витамина С (60±75 мг/сут, контроль — 81±79 мг/сут,  $p=0,02115$ ), фолатов в целом (319±178 мкг/сут, контроль 368±188 мкг/сут,  $p=0,0231$ ) и фолиевой кислоты, в частности (134±107 мкг/сут, контроль — 165±139 мкг/сут,  $p=0,0435$ ), а также витамина В<sub>2</sub> ( $p=0,02519$ ) и β-каротина ( $p=0,0262$ ). Следовательно, повышение обеспеченности этими микронутриентами может являться важным шагом в профилактике и терапии АГ.

В-четвертых, наличие АГ у обследованных было также достоверно ассоциировано с нарушениями функции щитовидной железы (ЩЖ, пониженные уровни тиреоглобулина,  $p=0,03449$ ) и кроветворения (снижен протопорфирин эритроцитов,  $p=0,03524$ ). Таким образом, у пациенток с АГ должно быть проверено состояние ЩЖ и проведены соответствующие анализы крови (см. табл. 10.16).

Сниженные уровни суточного потребления витаминов А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, С, К, β-каротина, макроэлементов Са, Р и микроэлементов Fe, Zn, Se были ассоциированы с наличием тромбоза вен нижних конечностей (табл. 10.17) и с резистентностью *Staph. aureus* к антибиотикам (табл. 10.18) у женщин 35–45 лет. Действительно, такие микронутриенты, как витамины А, В<sub>1</sub>, РР, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, С, К, β-каротин, ликопин и микроэлементы Fe, Zn, Se, принципиально необходимы для поддержки иммунной системы, противодействия формированию избыточного хронического воспаления, снижения тромбофилии и т.д. (Торшин И.Ю. и др., 2012).

**Таблица 10.17.** Сниженные уровни суточного потребления различных микронутриентов, ассоциированные с наличием тромбоза вен нижних конечностей у женщин 35–45 лет

Микронутриент	M±m	p
Ретинол, мкг/сут	1 — 293,8±242; 2 — 372±285,3	0,05799
β-Каротин, мкг/сут	1 — 802±1108; 2 — 2134±2888	0,002056
Витамин В <sub>1</sub> , мг/сут	1 — 1,257±0,792; 2 — 1,428±0,63	0,00528
Витамин В <sub>2</sub> , мг/сут	1 — 1,65±0,901; 2 — 2,042±0,985	0,00787
Витамин РР, мг/сут	1 — 15,77±9,13; 2 — 19,76±8,02	0,000156
Витамин В <sub>6</sub> , мг/сут	1 — 1,287±0,863; 2 — 1,643±0,773	0,00919
Фолаты, мкг/сут	1 — 319±208,4; 2 — 373,9±191,2	0,01231
Фолиевая кислота, мкг/сут	1 — 135,1±133,2; 2 — 168,8±147,2	0,0597
Витамин В <sub>12</sub> , мкг/сут	1 — 3,188±3,27; 2 — 4,36±3,016	0,000516
Витамин С, мг/сут	1 — 65,8±100,1; 2 — 79,6±74,8	0,01178
Витамин К, мкг/сут	1 — 61,1±81,8; 2 — 109,4±163,4	0,04327
Кальций, мг/сут	1 — 601,9±376; 2 — 795±464,5	0,02618
Фосфор, мг/сут	1 — 1009±458; 2 — 1219±478,5	0,03086
Железо, мг/сут	1 — 12,27±7,69; 2 — 13,46±6,13	0,0684
Цинк, мг/сут	1 — 8,188±5,26; 2 — 10,74±5,76	0,02675
Селен, мкг/сут	1 — 70,1±34,65; 2 — 95,8±40,19	0,000198

**Таблица 10.18.** Сниженные уровни суточного потребления различных микронутриентов, ассоциированные с наличием у женщин 35–45 лет резистентности *Staph. aureus* к ципрофлоксацину

Микронутриент	M±m	p
Ретинол, мкг/сут	2 — 420,5±239,7; 1 — 59,46±32,96	0,000151
β-Каротин, мкг/сут	2 — 635,8±640; 1 — 18,96±7,79	0,000031
Ликопин, мкг/сут	2 — 5107±6967; 1 — 0,0±0,0	0,004877
Витамин В <sub>1</sub> , мг/сут	2 — 1,645±0,911; 1 — 0,668±0,3337	0,06389
Витамин РР, мг/сут	2 — 17,97±7,55; 1 — 8,049±3,86	0,02176

Окончание табл. 10.18

Микроэлемент	M±m	p
Витамин B <sub>6</sub> , мг/сут	2 — 1,447±0,7328; 1 — 0,294±0,125	0,000245
Фолаты, мкг/сут	2 — 297±102,3; 1 — 93,6±39,58	0,000271
Фолиевая кислота, мкг/сут	2 — 127,2±52,98; 1 — 56,69±31,44	0,02777
Фолат-эквивалент, мкг/сут	2 — 387±129,8; 1 — 133,2±62,28	0,001027
Витамин B <sub>12</sub> , мкг/сут	2 — 4,57±2,817; 1 — 0,553±0,2987	0,000863
Витамин С, мг/сут	2 — 44,16±32,9; 1 — 0,1999±0,0816	5,4·10 <sup>-8</sup>
Витамин К, мкг/сут	2 — 47,1±29,6; 1 — 9,92±4,887	0,000727
Фосфор, мг/сут	2 — 1262±503; 1 — 637±324,5	0,0659
Железо, мг/сут	2 — 10,54±4,016; 1 — 5,067±2,292	0,02444
Цинк, мг/сут	2 — 8,31±3,554; 1 — 3,214±1,446	0,003454
Селен, мкг/сут	2 — 104,2±51,99; 1 — 41±18,45	0,02668

Таким образом, сниженная обеспеченность женщин 35–45 лет микроэлементами ассоциирована со значительными негативными последствиями для женского здоровья. Установленные в настоящем исследовании ассоциации недостаточного потребления микроэлементами указывают на необходимость использования добавок микроэлементами в составе ВМК. В проведенной ранее оценке фармакологического качества и данных о ценах ВМК по 127 регионам России были сформулированы категории препаратов и проведен анализ имеющихся препаратов в осях «цена — фармакологическое качество».

В результате проведения анализа были выделены ВМК, наиболее приемлемые для интенсивных кратковременных курсов витаминотерапии в ходе реконвалесценции, при повышенных нагрузках и др. (Белинская А.Ю. и др., 2015). Преодоление микроэлементами дефицита проводится в два этапа. На первом этапе требуется прием ВМК, которые позволяют достаточно быстро компенсировать возникший в организме дефицит витаминов и минералов (Супрадин и др.). Такие ВМК содержат повышенные дозы витаминов и предполагают прием интенсивным курсом, в течение 1 мес. После окончания интенсивного курса компенсации дефицита витаминов необходим переход на ВМК, предоставляющий установленные физиологические дозы витаминов в количестве от 30 до 100% суточной потребности (Стандарт медицинской помощи женщинам с нормальным течением беременности, 2006; Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения РФ, 2009; Коденцова В.М., 2015).

В целом результаты приводимого исследования напоминают о том, что организм женщины на возрастном рубеже в 35 лет начинает функционировать в условиях снижения адаптационных резервов. Во-первых, отмечается снижение выработки репродуктивных гормонов. Во-вторых, повышается нагрузка на детоксикационные системы организма. В-третьих, начинает формироваться хроническое субклиническое воспаление (зачастую асептическое). При этом женщина, как правило, испытывает высокие нагрузки на работе и дома (в настоящем исследовании 81% обследованных женщин 35–45 лет предъявляли жалобы на повышенную усталость к концу рабочего дня).

Снижение адаптационных резервов в этом возрасте усугубляется недостаточной обеспеченностью различными микроэлементами. Например, в настоящем исследовании более низкие уровни фолатов в сыворотке крови были ассоци-

ированы с резистентностью *Staph. aureus* к антибиотикам ( $p=0,00342$ ), наличием у обследованных дерматита или экземы ( $p=0,00803$ ), бронхита или пневмонии ( $p=0,02276$ ). Проведенный нами кластерный анализ показал, что сниженная обеспеченность женщин 35–45 лет витаминами А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, С, К, β-каротином, кальцием, железом, цинком и селеном достоверно ассоциирована с такими патологическими состояниями, как артериальная гипертензия ( $p=0,0321$ ), артрит ( $p=0,0508$ ), тромбофлебит вен нижних конечностей ( $p=0,0243$ ), бронхит/пневмония ( $p=0,0395$ ), астма ( $p=0,0473$ ), миопия ( $p=0,0329$ ) и повышенная утомляемость на работе ( $p=0,0261$ ). И наоборот, в подгруппах женщин, не имеющих этих патологий, обеспеченность микронутриентами была достоверно выше и в некоторых случаях приближалась к физиологическим нормам суточного потребления микронутриентов.

Персонализированное назначение ВМК должно учитывать индивидуальные параметры микронутриентной обеспеченности пациентки. Результаты настоящего исследования предоставляют основу для разработки верифицированных балльных шкал, направленных на установление и прогнозирование наличия микронутриентных дефицитов у женщин репродуктивного возраста. Дальнейший анализ полученных данных позволит обосновать суточные дозы микронутриентов, которые необходимы для эффективной профилактики рассмотренных патологий. Важным направлением дальнейших исследований является изучение влияния приема микронутриентов в составе ВМК на усиление элиминации различных экзотоксикантов (ионы тяжелых металлов, пестициды, фталаты и другие органические и неорганические токсины).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Белинская А.Ю., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Громова О.А. Сравнительное фармакоэкономическое исследование витаминно-минеральных комплексов для реабилитации в период повышенных потребностей в микронутриентах. Фармакоэкономика // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2015. Т. 8, № 3. С. 3–13.

Воронцов И.М. Питание женщины и будущий ребенок // Мир медицины. 1998. № 1–2. С. 31–34.

Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России // Фарматека. 2013. № 6 (259). С. 116–129.

Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D. Смена парадигмы / под ред. Е.И. Гусева, И.Н. Захаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 568 с.

Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы — между Сциллой и Харибдой. О мисконцепциях и других чудовищах. М.: МЦНМО, 2013. 754 с.

Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 800 с.

Громова О.А., Торшин И.Ю. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. A la guerre comme a la guerre, n'est pas? // Земский врач. 2011. № 7. С. 28–34.

Громова О.А., Торшин И.Ю., Авдеева Н.В. Агрессивное акушерство: с витаминами или без? Об опыте разных стран // Земский врач. 2011. № 1. С. 31–38.

Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н. и др. О дозировании витамина D у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. 2015. Т. 14, № 1. С. 38–47.

Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г. и др. Использование различных способов приема биоусвояемых органических солей цинка с экстрактом молозива у часто и длительно болеющих детей // Педиатрическая фармакология. 2009. Т. 6, № 1. С. 37–42.

Громова О.А., Торшин И.Ю., Учайкин В.Ф., Лиманова О.А. Роль витамина D в поддержании противотуберкулезного, противовирусного и общего противои инфекционного иммунитета // Инфекционные болезни. 2014. Т. 12, № 4. С. 65–74.

Громова О.А., Торшин И.Ю., Фролова Д.Е. и др. Витамин D и эстрогензависимые опухоли // Гинекология. 2018. Т. 20, № 1. С. 23–30.

Громова О.А., Торшин И.Ю., Фролова Д.Е. и др. Противовирусные эффекты витамина D как фактор повышения сопротивляемости папилломавирусной инфекции и опухолевым заболеваниям шейки матки. Эффективная фармакотерапия // Акушерство и гинекология. 2018. № 1 (13).

Журавлев Ю.И. Избранные научные труды. М. : Магистр, 1998. 416 с.

Журавлев Ю.И., Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей // Труды МФТИ, 2011, Т. 3, № 4. С. 67–76.

Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Владимирова И.С. и др. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных // Земский врач. 2013. № 2 (19). С. 34–38.

Коденцова В.М. Витамины. М. : МИА, 2015. 408 с.

Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 36 с.

Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, 2008. Методические рекомендации 2.3.1.2432-08.

Письмо Минздравсоцразвития РФ от 15.05.2006 № 15-3/691-04 «Рекомендуемые наборы продуктов для питания беременных женщин, кормящих матерей и детей в возрасте до трех лет». КонсультантПлюс, 1997–2019. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_62070](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_62070).

Приказ Минздравсоцразвития РФ от 14.09.2006 № 662 «Об утверждении стандарта медицинской помощи женщинам с нормальным течением беременности». КонсультантПлюс, 1997–2019. URL: <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=380062#01681585030329572>.

Спиричев В.Б. Сколько витаминов человеку надо. М., 2004. 174 с.

Спиричев В.Б. Что могут и чего не могут витамины. М. : Миклош, 2003. 299 с.

Спиричев В.Б., Громова О.А. Витамин D и его синергисты // Земский врач. 2012. № 2. С. 33–38.

Сусликов В.Л. Геохимическая экология болезней. Т. 1. М., 1999.

Торшин И.Ю., Громова О.А. 25 мгновений молекулярной фармакологии. О развитии клинко-фармакологического мышления. РСЦ Ин-та микроэлементов ЮНЕСКО. Иваново, 2012.

Цейцель Э. Первичная профилактика врожденных дефектов: поливитамины или фолиевая кислота? // Гинекология. 2012. № 5. С. 38–46.

Fekete K., Berti C., Cetin I. et al. Perinatal folate supply: relevance in health outcome parameters // *Matern. Child. Nutr.* 2010. Oct. 6, Suppl. 2. P. 23–38.

Hensrud D.D., Heimburger D.C., Chen J., Parpia B. Antioxidant status, erythrocyte fatty acids, and mortality from cardiovascular disease and Keshan disease in China // *Eur. J. Clin. Nutr.* 1994. Vol. 48, N 7. P. 455–464.